UNIVERSITAT DE BARCELONA

Modelo de prescripción centrado en la persona para adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

Javier González Bueno

Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència ***Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons***.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia ***Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative* Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the ***Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License***.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

MODELO DE PRESCRIPCIÓN CENTRADO EN LA PERSONA PARA ADECUAR LA PRESCRIPCIÓN Y MEJORAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR

Javier González Bueno

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

DIRECCIÓN

Dr. Carles Codina Jané

Hospital Clínic de Barcelona & Consorci Hositalari de Vic

Dr. Joan Espaulella Panicot

Fundació Hospital de la Santa Creu de Vic & Consorci Hositalari de Vic

TUTOR

Dr. Antoni Trilla i García

Hospital Clínic de Barcelona

Programa de doctorado

"Medicina i Recerca Translacional.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona"

Octubre 2021

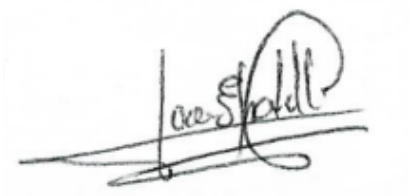
Los Dres. Carles Codina Jané, Consultor Senior y jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona y director del Servicio de Farmacia del Consorci Hospitalari de Vic hasta diciembre 2020, y Joan Espaulella Panicot, jefe del Servicio Territorial de Geriatría de la Fundació Hospital de la Santa Creu de Vic & Consorci Hositalari de Vic,

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título “MODELO DE PRESCRIPCIÓN CENTRADO EN LA PERSONA PARA ADECUAR LA PRESCRIPCIÓN Y MEJORAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD”, realizada por el licenciado Javier González Bueno, bajo nuestra dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente

En Barcelona, 12 de octubre de 2021



Dr. Carles Codina Jané

Dr. Joan Espaulella Panicot

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el fruto de varios años de trabajo, iniciados en la última etapa de mi periodo formativo como farmacéutico interno residente en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, y, más adelante, continuados como farmacéutico adjunto del Consorci Hospitalari de Vic. Dos entornos singulares, de los cuales he obtenido lecciones valiosas. A lo largo de este periodo han sido muchas las personas que de un modo u otro han facilitado que este trabajo haya llegado a su término. Con todas ellas me siento agradecido.

En todo caso, algunas personas han tenido un papel especialmente influyente y decisivo para que esta tesis llegara a término, y a ellas quiero hacer una mención especial.

Bernardo: mi mentor en el ámbito de la investigación en cronicidad. Idealista y brillante, con una personalidad que a nadie deja indiferente. De él aprendí la importancia de la actividad investigadora como complemento necesario para un adecuado desarrollo profesional. Años después puedo decir que nos sigue uniendo una amistad y admiración mutuas.

Carles: la persona que confió en mí dándome mi primera oportunidad como farmacéutico adjunto. Siempre le estaré agradecido por ello. Con una visión, capacidad de análisis y determinación fuera de lo común. Exigente, pero justo. Referente e inspiración para la Farmacia Hospitalaria. A todo lo anterior he de sumar el honor de haber podido contar con él como director de tesis. Puedo sentirme afortunado.

Joan: Otra mente inquieta e inspiradora. Estímulo para la innovación y puesta en práctica de iniciativas de valor centradas en el paciente. Creyente y defensor de la sinergia del conocimiento interdisciplinar. Y, además, mi codirector de tesis. Doblemente afortunado.

En este tiempo, también he tenido la suerte de contar con un “hermano mayor” en la profesión: Dani. Meticuloso y, trabajador incansable de espíritu crítico.

Este trabajo también es el resultado de la confianza e implicación absoluta de mis compañeros del Hospital San Jaume de Manlleu. Entre ellos, Toni y Joan Carles, mis primeros y principales valedores como farmacéutico clínico referente en este centro.

Y mi mayor agradecimiento es a Elena. Por fortuna o desgracia para ella, también compañera de profesión y, por ello, receptora incansable de mis dudas, miedos, anhelos y ambiciones. La persona en la que me he apoyado en cada paso dado durante todos estos años. Una personalidad fuerte y determinada, bajo una apariencia sensible y delicada.

Este camino llega a su fin y no puedo mirar atrás sin acordarme de cada uno de vosotros.

Gracias

Javier

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Societat Catalana de Farmàcia Clínica a través de una prestación económica concedida en el contexto de los Premios Ruta de la Excelencia 2018. La entidad financiadora no ha participado en el diseño del estudio, recogida de datos, análisis e interpretación de resultados, escritura de manuscritos o envío de éstos para publicación.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS 5

FINANCIACIÓN 7

ÍNDICE 9

ÍNDICE DE TABLAS 14

ÍNDICE DE FIGURAS 15

ÍNDICE DE CUADROS DE TEXTO 17

ÍNDICE DE ANEXOS 18

GLOSARIO 19

TESIS EN FORMATO DE COMPENDIO DE ARTÍCULOS 21

RESUMEN 30

1. INTRODUCCIÓN 36

1.1 APROXIMACIÓN AL CONCEPTO DE ADHERENCIA 36

1.1.1 CUMPLIMIENTO Y ADHERENCIA. PERSPECTIVA HISTÓRICA 36

1.1.2 ADHERENCIA, CUMPLIMIENTO Y CONCORDANCIA 37

1.2 DETERMINANTES DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA 40

1.2.1 ADHERENCIA. UN FENÓMENO MULTIDIMENSIONAL 40

1.2.2 DETERMINANTES MODIFICABLES Y NO MODIFICABLES 42

1.2.3 FALTA DE ADHERENCIA INTENCIONAL VS. NO INTENCIONAL 44

1.2.4 DETERMINANTES DE ADHERENCIA EN EL PACIENTE MAYOR 44

1.3 ETAPAS DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA 47

1.3.1 PROPUESTA TAXONÓMICA ASCERTAINING BARRIERS TO COMPLIANCE (ABC) 47

1.3.2 PREVALENCIA DE LA FALTA DE ADHERENCIA SEGÚN SUS DIFERENTES ETAPAS 48

1.3.3 CARACTERIZACIÓN DE LA FALTA DE ADHERENCIA SEGÚN SUS DIFERENTES ETAPAS 49

1.3.4 CLASIFICACIÓN JERÁRQUICA DE LA FALTA DE ADHERENCIA SEGÚN LA *ACADEMIC RESEARCH CONSORTIUM CLASSIFICATION* 51

1.3.5 ETAPAS DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA. CONSIDERACIÓN FINAL 52

1.4 MEDIDA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA 53

1.4.1 OBJETIVOS DE LA MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA 53

1.4.2 MÉTODOS OBJETIVOS VS. SUBJETIVOS 53

1.4.3 DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS DE MONITORIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN 53

1.4.4 CUESTIONARIOS Y REGISTROS DE DISPENSACIÓN 55

1.4.4.1 CUESTIONARIOS PARA PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD 56

1.4.4.2 *ADHERENCE TO REFILLS AND MEDICATIONS SCALE* (ARMS) 58

1.4.4.3 REGISTROS DE DISPENSACIÓN DE LA MEDICACIÓN. ESTIMADORES DISPONIBLES PARA PACIENTES POLIMEDICADOS 59

1.4.5 MEDIDA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA. CONSIDERACIÓN FINAL 62

1.5 CRONICIDAD, MULTIMORBILIDAD Y FRAGILIDAD 63

1.5.1 CRONICIDAD. MULTIMORBILIDAD Y FRAGILIDAD. UN FENÓMENO CRECIENTE 63

1.5.2 ÍNDICES DE FRAGILIDAD. UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA LA VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL 67

1.6 MULTIMORBILIDAD, POLIFARMACIA Y ADHERENCIA 69

1.6.1 APROXIMACIÓN AL CONCEPTO POLIFARMACIA 69

1.6.2 PREVALENCIA DE LA POLIFARMACIA Y MULTIMORBILIDAD 71

1.6.3 REPERCUSIONES DE LA POLIFARMACIA EN EL PACIENTE CRÓNICO 72

1.6.4 FACTORES DETERMINANTES DE LA FALTA DE ADHERENCIA SECUNDARIOS A LA POLIFARMACIA 73

1.6.4.1 COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA 73

1.6.4.2 CONOCIMIENTOS Y CREENCIAS SOBRE LA MEDICACIÓN 75

1.6.4.3 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN 77

1.6.4.4 BARRERAS ECONÓMICAS 78

1.6.5 REPERCUSIONES CLÍNICAS Y ECONÓMICAS DE LA FALTA DE ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO 78

1.6.6 MULTIMORBILIDAD, POLIFARMACIA Y ADHERENCIA. CONSIDERACIÓN FINAL 79

1.7 INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA 80

1.7.1 INTERVENCIONES EDUCATIVAS, CONDUCTUALES Y COMBINADAS 80

1.7.2 EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES EVALUADAS APLICABLES A PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD 80

1.7.3 PRINCIPALES LIMITACIONES DE LAS INTERVENCIONES EVALUADAS 84

1.7.4 INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA. CONSIDERACIÓN FINAL 86

1.8 ADHERENCIA Y ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN 86

1.8.1 PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA 86

1.8.2 REPERCUSIONES DE LA PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA EN EL PACIENTE MAYOR 87

1.8.3 ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN. HERRAMIENTAS DISPONIBLES 87

1.8.3.1 CRITERIOS EXPLÍCITOS DE ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN 88

1.8.3.2 CRITERIOS IMPLÍCITOS DE ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN 90

1.8.3.3 ESCALAS DE ESTIMACIÓN DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA 92

1.8.3.4 MODELO DE PRESCRIPCIÓN CENTRADO EN LA PERSONA 94

1.8.4 ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN COMO ESTRATEGIA DE MEJORA DE LA ADHERENCIA..... 96

1.8.5 INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA. CONSIDERACIÓN FINAL 98

1.9 JUSTIFICACIÓN 98

2. HIPÓTESIS..... 102

3. OBJETIVOS 104

4. METODOLOGÍA Y RESULTADOS 106

4.1 ESTUDIO 1. METODOLOGÍA Y RESULTADOS..... 106

4.2 ESTUDIO 2. METODOLOGÍA Y RESULTADOS..... 113

4.3 ESTUDIO 3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS..... 124

4.4 ESTUDIO 4. METODOLOGÍA Y RESULTADOS..... 132

5. DISCUSIÓN..... 148

5.1 PRINCIPALES HALLAZGOS 149

5.1.1 EN RELACIÓN CON EL DISEÑO DE LA ESTRATEGIA..... 149

5.1.1.1 ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DEL CUESTIONARIO ARMS 149

5.1.1.2 INTERVENCIONES ADECUADAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD. 151

5.1.1.3 CONCEPTUALIZACIÓN DE LA NUEVA VERSIÓN DEL MODELO DE PRESCRIPCIÓN CENTRADO EN LA PERSONA 153

5.1.2 EN RELACIÓN CON LA IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA 156

5.1.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO 156

5.1.2.2 RESULTADOS PRINCIPALES..... 157

5.1.2.3 RESULTADOS SECUNDARIOS. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS 160

5.2. ELEMENTOS ESTRATÉGICOS DE LA INTERVENCIÓN 162

5.2.1 INTERVENCIONES MULTICOMPONENTE 162

5.2.2 INDIVIDUALIZACIÓN DE LAS INTERVENCIONES A TRAVÉS DE LA VALORACIÓN CUALITATIVA DE LA ADHERENCIA 164

5.2.3 ATENCIÓN CENTRADA EN LA PERSONA MEDIANTE LA TOMA COMPARTIDA DE DECISIONES 166

5.2.4 ATENCIÓN INTERDISCIPLINAR & COORDINACIÓN EN LA TRANSICIÓN ASISTENCIAL 168

5.2.5 ATENCIÓN INTERMEDIA COMO ELEMENTO FACILITADOR DE LA INTERVENCIÓN 169

5.2.6 OTROS ELEMENTOS ESTRATÉGICOS DE LA INTERVENCIÓN 170

5.3 FORTALEZAS Y LIMITACIONES 171

5.3.1 EN RELACIÓN CON EL DISEÑO DE LA ESTRATEGIA 171

5.3.1.1 ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DEL CUESTIONARIO ARMS 171

5.3.1.2 INTERVENCIONES ADECUADAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD. 173

5.3.1.3 CONCEPTUALIZACIÓN DE LA NUEVA VERSIÓN DEL MODELO DE PRESCRIPCIÓN CENTRADO EN LA PERSONA 175

5.3.2 EN RELACIÓN CON LA IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA 176

5.4 IMPLICACIONES FUTURAS 179

5.5 REFLEXIÓN FINAL 183

6. CONCLUSIONES 186

7. BIBLIOGRAFÍA 188

8. OTRAS PUBLICACIONES 222

8.1 OTRAS PUBLICACIONES. ESTUDIO 5 222

8.2 OTRAS PUBLICACIONES. ESTUDIO 6 225

9. ANEXOS 240

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ilustración de los sucesivos cambios y adaptaciones surgidas a partir de la definición original de cumplimiento 39

Tabla 2. Factores determinantes de adherencia terapéutica modificables (agrupados por categorías) y sus correspondientes definiciones 43

Tabla 3. Etapas del proceso de adherencia a la medicación según la propuesta taxonómica ABC 47

Tabla 4. Ventajas y limitaciones de los métodos autoreferidos para la estimación de la adherencia en pacientes mayores. 55

Tabla 5. Ventajas y limitaciones de los métodos basados en registros de dispensación de la medicación para la estimación de la adherencia en pacientes mayores 56

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de los diferentes estimadores de adherencia potencialmente útiles en pacientes polimedicados 61

Tabla 7. Eficacia de las estrategias para mejorar la adherencia terapéutica aplicables a pacientes con multimorbilidad 82

Tabla 8. Criterios ESPACOMP para estudios centrados en adherencia a la medicación: criterios mínimos de notificación 85

Tabla 9. Características de los principales criterios explícitos para la identificación de prescripciones potencialmente inapropiadas 89

Tabla 10. Características de las principales escalas de valoración de la carga anticolinérgica aplicables a pacientes con multimorbilidad. 93

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución cronológica de la terminología para las desviaciones respecto de los regímenes farmacológicos prescritos. 37

Figura 2. Evolución temporal de los principales términos empleados para describir discrepancias entre la conducta del paciente y el tratamiento farmacológico prescrito. 38

Figura 3. Dimensiones relacionadas con la adherencia terapéutica según la Organización Mundial de la Salud..... 40

Figura 4. Factores relacionados con la falta de adherencia, agrupados según las dimensiones propuestas por la Organización Mundial de la Salud..... 41

Figura 5. Conceptualización del proceso de adherencia a la medicación..... 48

Figura 6. Tipos de adherencia terapéutica según la *Academic Research Consortium Classification.* 51

Figura 7. Estudio de implementación subóptima y discontinuación temporal o permanente mediante dispositivos electrónicos para la monitorización de la administración de la medicación. 54

Figura 8. Cambios en la esperanza de vida a partir de 1950, con proyecciones hasta el año 2050 y agrupadas por regiones según la Organización Mundial de la Salud..... 63

Figura 9. Proyección evolutiva de la pirámide poblacional de Catalunya para el periodo 2015-2020. Fuente: Instituto De Estadística de Catalunya (IDESCAT). 64

Figura 10. Prevalencia de multimorbilidad por grupos de edad..... 65

Figura 11. Porcentaje de personas de 50 o más años con multimorbilidad en diez países europeos. Años 2006-07 y 2015..... 66

Figura 12. Adaptación de la pirámide de Kaiser: representación de la distribución poblacional (%) según su grado o riesgo de complejidad respecto del total de pacientes, enfermedades, y/o problemas de salud crónicos. 67

Figura 13. Grado de fragilidad como herramienta para el establecimiento del objetivo asistencial y adecuación de la intensidad terapéutica. 69

Figura 14. Porcentaje de población con polifarmacia excesiva e inadecuada, por grupos de edad y nivel socioeconómico..... 71

Figura 15. Potenciales factores determinantes de adherencia secundarios a una polifarmacia inapropiada. 73

Figura 16. Modelo de Prescripción Centrado en la Persona. 95

ÍNDICE DE CUADROS DE TEXTO

Cuadro de texto 1. Factores determinantes de adherencia terapéutica no modificables. Adaptado de Alleman *et al*. (2016) 42

Cuadro de texto 2. Barreras para una adherencia terapéutica adecuada en pacientes crónicos mayores. Adaptado de Kvarnström *et al*. (2018) 46

Cuadro de texto 3. Características de los cuestionarios para la medida de la adherencia potencialmente útiles en pacientes con multimorbilidad 57

Cuadro de texto 4. Métodos disponibles para la medida de la adherencia en pacientes polimedicados basados en registros de dispensación de la medicación 60

Cuadro de texto 5. Definiciones de polifarmacia apropiada e inapropiada desde una perspectiva cualitativa 70

Cuadro de texto 6. Principales riesgos asociados a la polifarmacia 72

Cuadro de texto 7. Criterios implícitos de adecuación de la prescripción *Medication Appropriateness Index* (MAI). 91

Cuadro de texto 8. Definición de prescripción eficaz (2015) 97

Cuadro de texto 9. Estrategias para mejorar la adherencia en pacientes crónicos mayores. Consenso del *Senior Italia Federanziani Advisory Board* 97

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Índice frágil-VIG, propuesto por Amblas-Novellas *et al*. (2016) 240

Anexo 2. Adaptación al español del índice de complejidad farmacoterapéutica *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) 241

Anexo 3. Resolución de aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES)..... 244

GLOSARIO

AAS	*Anticholinergic Activity Scale*
ABC	*Anticholinergic Burden Classification*
ACBS	*Anticholinergic Cognitive Burden Scale*
ADS	*Anticholinergic Drug Scale*
AGS	*American Geriatrics Society*
ALS	*Anticholinergic Load Scale*
ARS	*Anticholinergic Risk Scale*
ARMS	*Adherence to Refills and Medications Scale*
ARMS-e	Versión española del cuestionario ARMS
ASK-20	*Adherence Barrier Questionnaire 20*
BMQ	*Brief Medication Questionnaire*
CRAS	*Clinician-Rated Anticholinergic Score*
DBI	*Drug Burden Index*
DE	Desviación estándar
EMERGE	*ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guidelines*
ESPACOMP	*European Society for Patient Adherence, COMpliance, and Persistence*
EU(7)-PIM	*European Union 7 Potentially Inappropriate Medications*
EAM	Evento Adverso relacionado con la Medicación
FORTA	*Fit fOR The Age*
GAS	*General Adherence Scale*
HEDIS	*Healthcare Effectiveness Data and Information Set*
IDESCAT	Instituto De Estadística de Catalunya
ISPOR	*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*
LMQ-3	*Living with Medicines Questionnaire version 3*

MAI	*Medication Appropriateness Index*
MAP	Médico de Atención Primaria
MARS	*The Medication Adherence Report Scale*
MeSH	*Medical Subject Heading*
MEMS	Dispositivos electrónicos para monitorizar la administración de medicación
MOS	*Medical Outcomes Study*
MRCI	*Medication Regimen Complexity Index*
MTBQ	*Multimorbidity Treatment Burden Questionnaire*
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCP	Prescripción Centrada en la Persona
PDC	Proporción de Días Cubiertos
PPI	Prescripción Potencialmente Inapropiada
SMS	Servicio de Mensajes Cortos
SPD	Sistema Personalizado de Dosificación
START	*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*
STOPP	*Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions*
TIME	*Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly*
TPM	Tasa de Posesión de la Medicación
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

TESIS EN FORMATO DE COMPENDIO DE ARTÍCULOS

PUBLICACIONES COMPRENDIDAS EN LA TESIS

La presente tesis ha tenido como objetivo principal diseñar una estrategia de optimización de la farmacoterapia en pacientes con multimorbilidad, analizando su impacto en la adecuación de la prescripción y adherencia terapéutica.

La tesis consta de siete objetivos específicos y cuatro artículos.

SJR		**JCR**		
Q	**Área**	**Q**	**FI**	**Área**
Estudio 1 DOI: 10.1007/s00228-021-03207-9				
Q2	Family Practice	Q3	1.148	Medicine, General & Internal
Estudio 2 DOI: 10.1136/ejhpharm-2017-001240				
Q2	Pharmacy	Q4	0.892	Pharmacology & Pharmacy
Estudio 3 DOI: 10.7399/fh.10961				
Q3	Pharmacology	-	-	-
Estudio 4 DOI: 10.1007/s00228-021-03207-9				
Q2	Pharmacology	Q3	2.953	Pharmacology & Pharmacy
SJR: *Scimago Journal Rank*, JCR: *Journal Citation Reports*, Q: Cuartil, FI: Factor de impacto				

Los objetivos específicos de cada uno de los cuatro estudios que componen esta tesis se describen a continuación.

ESTUDIO 1

Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivo**

Realizar una traducción, adaptación transcultural y análisis de la comprensibilidad del cuestionario *Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS) en una muestra de pacientes no institucionalizados con multimorbilidad.

- **Publicación relacionada**

González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. Aten Primaria. 2017;49(8):459-64. DOI: 10.1007/s00228-021-03207-9.

ESTUDIO 2

Selección de intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivos**

- Identificar mediante una revisión sistemática de la literatura intervenciones potencialmente adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.
- Seleccionar las intervenciones más adecuadas para mejorar la adherencia en pacientes con multimorbilidad de acuerdo con la solidez de su evidencia, utilidad potencial en la población diana y, factibilidad de su aplicación en la práctica clínica.

- **Publicación relacionada**

González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Ollero-Baturone M, Santos-Ramos B. Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. Eur J Hosp Pharm. 2019;26(1):39-45. DOI: 10.1136/ejhpharm-2017-001240

ESTUDIO 3

Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivos**

- Proponer a través de un caso clínico una nueva versión del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia que permita mejorar tanto la adecuación de la prescripción como la adherencia terapéutica.
- Incorporar a la valoración geriátrica integral una valoración cualitativa de la adherencia mediante el empleo de la versión española del cuestionario ARMS (ARMS-e).
- Integrar en las diferentes etapas del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

- **Publicación relacionada**

González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C. Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad. Farm Hosp. 2018;42(3):128-134. DOI: 10.7399/fh.10961

ESTUDIO 4

Mejorando la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica a través de un modelo de prescripción centrado en la persona en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivo**

Analizar el impacto de la nueva versión del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona en la adecuación de la prescripción, y en la adherencia terapéutica a la medicación crónica ambulatoria, en una muestra de pacientes mayores con multimorbilidad, expuestos a polifarmacia e ingresados en un centro de atención intermedia.

- **Publicación relacionada**

González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E, Molist-Brunet N, Codina-Jané C, Espaulella-Panicot J. Improving medication adherence and effective prescribing through a patient-centered prescription model in patients with multimorbidity. Eur J Clin Pharmacol. 2021. In press. DOI: 10.1007/s00228-021-03207-9

OTRAS PUBLICACIONES

Las publicaciones enumeradas a continuación han sido también resultado de la presente investigación. Sin embargo, y dado que contemplan aspectos no directamente relacionados con el objetivo principal de la investigación, se ha considerado pertinente no incluirlos formalmente en el compendio de artículos que conforman la presente tesis doctoral.

SJR		**JCR**		
Q	**Área**	**Q**	**FI**	**Área**
Estudio 5 DOI: 10.7399/fh.11801				
Q4	Pharmacology	-	-	-
Estudio 6 DOI: 10.3390/ijerph18189606				
Q2	Public Health	Q1	3.390	Public, Environmental & Occupational Health
SJR: *Scimago Journal Rank*, JCR: *Journal Citation Reports*, Q: Cuartil, FI: Factor de impacto				

ESTUDIO 5

Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro

- **Objetivo**

Reflexionar sobre la relevancia e implicaciones de la autonomía y la toma compartida de decisiones en los pacientes frágiles con multimorbilidad como elementos necesarios para la personalización de su plan farmacoterapéutico.

- **Publicación relacionada**

González-Bueno J, Espaulella-Panicot J. Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro. Farm Hosp. 2021;45(5):221-2. DOI: 10.7399/fh.11801.

ESTUDIO 6

Factores determinantes de falta de adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad ingresados en un centro de atención intermedia

- **Objetivo**

Explorar factores determinantes de la falta de adherencia terapéutica en pacientes mayores con multimorbilidad, no institucionalizados, expuestos a polifarmacia, e ingresados en la unidad de convalecencia de un centro de atención intermedia.

- **Publicación relacionada**

González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E, Molist-Brunet N, Codina-Jané C, Espaulella-Panicot J. Factors associated with medication non-adherence among patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(18):9606. DOI: 10.3390/ijerph18189606.

RESUMEN

RESUMEN

- **Título**

Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

- **Introducción**

A pesar de cuatro décadas de investigación, la adherencia terapéutica en pacientes crónicos mayores continúa siendo subóptima. Los factores determinantes de adherencia terapéutica pueden agruparse en intencionales (por ejemplo, el paciente decide no tomar su medicación debido a un conocimiento o creencias inadecuados respecto a su farmacoterapia), o no intencionales (por ejemplo, el paciente no es capaz de gestionar adecuadamente su farmacoterapia por un desequilibro entre sus capacidades y su carga terapéutica). Entre las repercusiones negativas de la adherencia inadecuada encontramos una mayor morbilidad y mortalidad. Los pacientes con multimorbilidad tienden a presentar fragilidad, además de encontrarse expuestos a polifarmacia. Por ello, representan una población especialmente vulnerable a las consecuencias negativas de la falta de adherencia terapéutica. La adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica han sido hasta el momento conceptos abordados de manera independiente. Sin embargo, y dadas las potenciales implicaciones de la prescripción inadecuada en la adherencia terapéutica, se ha propuesto su abordaje conjunto. El Modelo de Prescripción Centrado en la persona (PCP) es una estrategia avanzada de revisión de la medicación que ha mostrado su utilidad adecuando la prescripción en pacientes con multimorbilidad.

- **Hipótesis**

El diseño de una nueva versión del Modelo PCP basada en la incorporación de i) una valoración multidimensional de la adherencia realizada mediante el cuestionario ARMS adaptado transculturalmente al español; e ii) intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en la población diana; permite adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivos**

Objetivo general:

Proponer una nueva versión del Modelo PCP y evaluar su impacto como estrategia para adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

Objetivos específicos:

i) Traducir y adaptar transculturalmente al español el cuestionario *Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS).
ii) Identificar intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad a través de una metodología estandarizada.
iii) Proponer una nueva versión del Modelo PCP como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica mediante la incorporación de una valoración cualitativa de la adherencia e intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia en pacientes con multimorbilidad.
iv) Evaluar el impacto de la nueva versión del Modelo PCP en la adecuación de la prescripción y mejora de la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

- **Métodos**

La metodología del proyecto se estructuró en cuatro estudios consecutivos coincidentes con cada uno de los objetivos específicos:

i) Estudio 1: i) Traducción directa e inversa, seguidas de una síntesis y adaptación transcultural mediante metodología cualitativa para garantizar la equivalencia conceptual, semántica y de contenido entre el cuestionario original y su versión española. ii) Análisis de la comprensibilidad de la versión española del cuestionario mediante entrevistas cognitivas en una muestra de pacientes no institucionalizados con multimorbilidad.
ii) Estudio 2: Revisión sistemática de la literatura (PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Center for Reviews and Dissemination* y *Web of Science*) para identificar intervenciones potencialmente útiles en la mejora de la adherencia de pacientes con multimorbilidad. Once expertos en adherencia

terapéutica y/o paciente crónico puntuaron la adecuación de las intervenciones identificadas mediante la búsqueda sistemática de acuerdo con tres criterios: fortaleza de la evidencia que respaldaba cada intervención, utilidad potencial en pacientes con multimorbilidad y, factibilidad de su aplicación en la práctica clínica. Las intervenciones finalmente seleccionadas lo fueron en base a su adecuación y acuerdo entre expertos, siguiendo los criterios de la metodología Delphi.

iii) Estudio 3: Se propuso una nueva versión del Modelo PCP a través de la resolución de un caso clínico teórico. Se incorporó una valoración cualitativa de la adherencia basada en una reinterpretación de la versión española de cuestionario ARMS (ARMS-e), e intervenciones potencialmente adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en la población diana.

iv) Estudio 4: Estudio cuasiexperimental, de intervención pre/post, en pacientes mayores con multimorbilidad, no institucionalizados, expuestos a polifarmacia e ingresados en la unidad de convalecencia de un centro de atención intermedia. Se optimizó el plan terapéutico de cada paciente de acuerdo con la nueva versión del Modelo PCP. El objetivo principal fue el cambio en la proporción de pacientes adherentes antes y después de la hospitalización, considerando para ello toda la medicación crónica administrada regularmente y empleando como variable de medida la Proporción de Días Cubiertos (PDC). Entre los objetivos secundarios se incluyeron el cambio en la PDC media para toda la medicación crónica administrada regularmente, el número de medicamentos crónicos prescritos, la proporción de pacientes expuestos a polifarmacia excesiva, la complejidad terapéutica medida a través del *medication regimen complexity index* (MRCI), la carga anticolinérgica y/o sedante medida a través del *drug burden index* (DBI), el número de prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI), y la proporción de pacientes con dos o más PPI.

- **Resultados principales**

i) Estudio 1: Se obtuvo la versión española del cuestionario ARMS (ARMS-e). La dificultad global de los traductores responsables de la traducción directa e inversa para encontrar una expresión conceptualmente equivalente entre los dos idiomas fue baja. El cuestionario ARMS-e mostró una excelente comprensibilidad en una muestra aleatoria de 40 pacientes no institucionalizados con multimorbilidad.

ii) Estudio 2: Se identificaron un total de 566 artículos de los cuales fueron incluidas un total de 9 revisiones sistemáticas. Treinta y tres intervenciones fueron propuestas para su evaluación por el panel de expertos. Se alcanzó el consenso respecto a 16 intervenciones tras dos rondas Delphi.

iii) Estudio 3: Se propuso una nueva versión del Modelo PCP como estrategia para adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad. Para ello, se incorporó 1) una valoración cualitativa de la adherencia mediante el cuestionario ARMS-e, permitiendo identificar pacientes con adherencia subóptima debida a una elevada complejidad terapéutica, efectos adversos relacionados con su medicación, conocimientos o creencias inadecuados en relación con su farmacoterapia, o bien, aspectos socioeconómicos y; 2) intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica basadas en disminuir y/o facilitar la gestión de la complejidad terapéutica, identificar y sustituir medicamentos de alto riesgo y, educar y motivar al paciente (y/o cuidador principal) sobre su farmacoterapia.

iv) Estudio 4: Se incluyeron 93 pacientes no institucionalizados (edad media 83,0 ± DE 6,1 años). La proporción de pacientes adherentes aumentó desde un 22,1% a un 51,9% (*P* <0.001). La intervención también mejoró la tasa de recogida de la medicación en la farmacia comunitaria [diferencia de medias (IC 95%) 10,6 (7,7; 13,5)]; y la adecuación de la prescripción medida a través del número de medicamentos crónicos prescritos [-1,3 (-1,7; -0,9)], la proporción de pacientes expuestos a polifarmacia excesiva (-16,1%, *P* <0.001), el valor de la complejidad terapéutica según el índice MRCI [-2,2 (-3,4; -1,0)] y la carga anticolinérgica y/o sedante según el índice DBI [-0,16 (-1,8; -1,3)], el número de PPI [-1,6 (-1,8; -1,3)], y la proporción de pacientes expuestos a dos o más PPI (-53,7%; *P* <0.001).

- **Conclusiones:**

  La nueva versión del Modelo PCP proporciona una mejora significativa en la adecuación de la prescripción y adherencia terapéutica en pacientes mayores con multimorbilidad, no institucionalizados, expuestos a polifarmacia.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 APROXIMACIÓN AL CONCEPTO DE ADHERENCIA

1.1.1 CUMPLIMIENTO Y ADHERENCIA. PERSPECTIVA HISTÓRICA

El concepto *adherencia* ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "el grado en el que la conducta de un paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario [1]."

La OMS introduce en su definición el término *recomendaciones* en lugar de *instrucciones* con objeto de enfatizar el papel activo del paciente en el transcurso del proceso terapéutico. Este matiz contrasta con un perfil de paciente meramente pasivo, receptor de consejo experto, habitualmente empleado con anterioridad.

La definición de la OMS, ampliamente aceptada en la literatura, representa la evolución del término *cumplimiento*, propuesto originariamente por Sacket y Haynes (1976) [2], integrando al mismo tiempo la propuesta terminológica de Rand (1993) [3].

No obstante, y como se muestra en la Figura 1, ya Hipócrates (460 a.C. - 370 a.C.) abordó la existencia de posibles discrepancias entre la conducta del paciente y el tratamiento farmacológico prescrito. Sin embargo, no es hasta los años 70 del siglo pasado cuando se comienza a observar un mayor dinamismo en la investigación relacionada con el cumplimiento terapéutico, destacando la publicación en dicho periodo del libro Cumplimiento Terapéutico (del inglés, *Compliance with Terapeutic Regimens*) de Sackett y Haynes (1976) [2] y la introducción del término *cumplimiento* como *Medical Subjetc Heading* (MeSH) en la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Sin embargo, la definición de adherencia propuesta por la OMS en el año 2005 refleja el aún joven recorrido de la investigación normalizada en adherencia.

Figura 1. Evolución cronológica de la terminología para las desviaciones respecto de los regímenes farmacológicos prescritos.

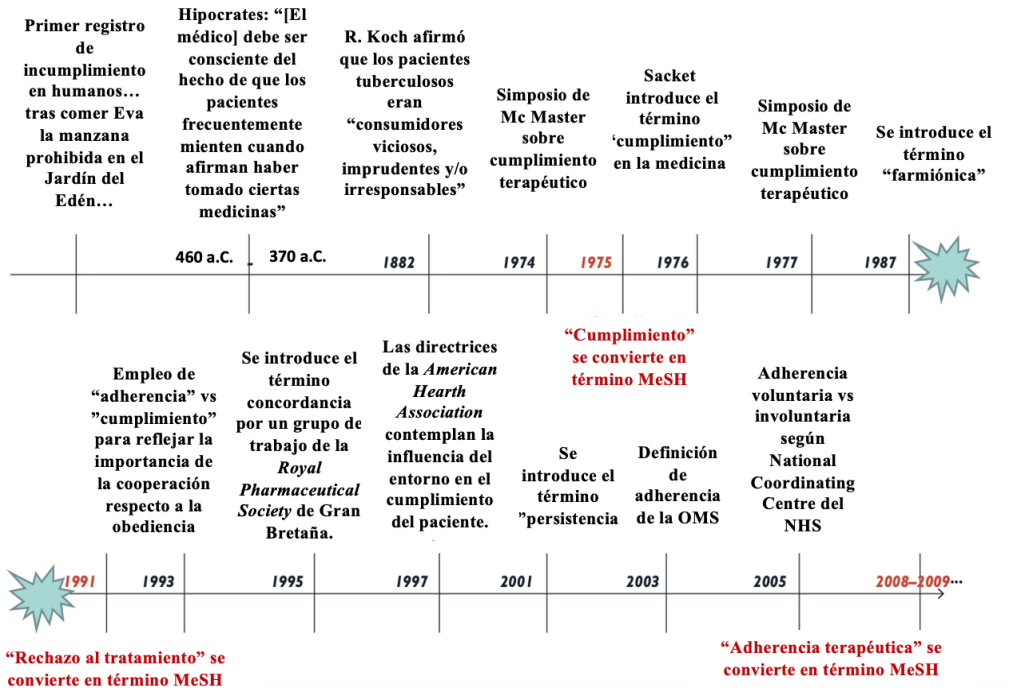


Imagen cortesía de Vrijens *et al*., 2012 (adaptada) [4].

1.1.2 ADHERENCIA, CUMPLIMIENTO Y CONCORDANCIA

Frecuentemente los términos *adherencia*, *cumplimiento* y *concordancia* han sido empleados indistintamente para describir la relación existente entre la conducta del paciente y su farmacoterapia. La principal diferencia entre los términos *adherencia* y *cumplimiento* radica en que el primero supone el consentimiento del paciente con las recomendaciones recibidas. De este modo, implica la colaboración entre el profesional sanitario y el paciente en la toma de decisiones que afectan a su propia salud [5]. En cuanto al término *concordancia*, es en ocasiones empleado incorrectamente como sinónimo de *cumplimiento.* Sin embargo, este concepto únicamente permite caracterizar el grado de cooperación establecido entre paciente y profesional sanitario respecto a un determinado plan de cuidados para el que podrían tener diferentes puntos de vista [4].

Como se observa en la Figura 2, a lo largo de las últimas décadas, el empleo en la literatura científica de una u otra terminología ha sido creciente, con una adopción progresiva durante los últimos años del término *adherencia* en detrimento de *cumplimiento*. Términos alternativos como *persistencia* o *concordancia* han sido adoptados con carácter más reciente, siendo la frecuencia de su empleo en todo caso más limitada.

Figura 2. Evolución temporal de los principales términos empleados para describir discrepancias entre la conducta del paciente y el tratamiento farmacológico prescrito.

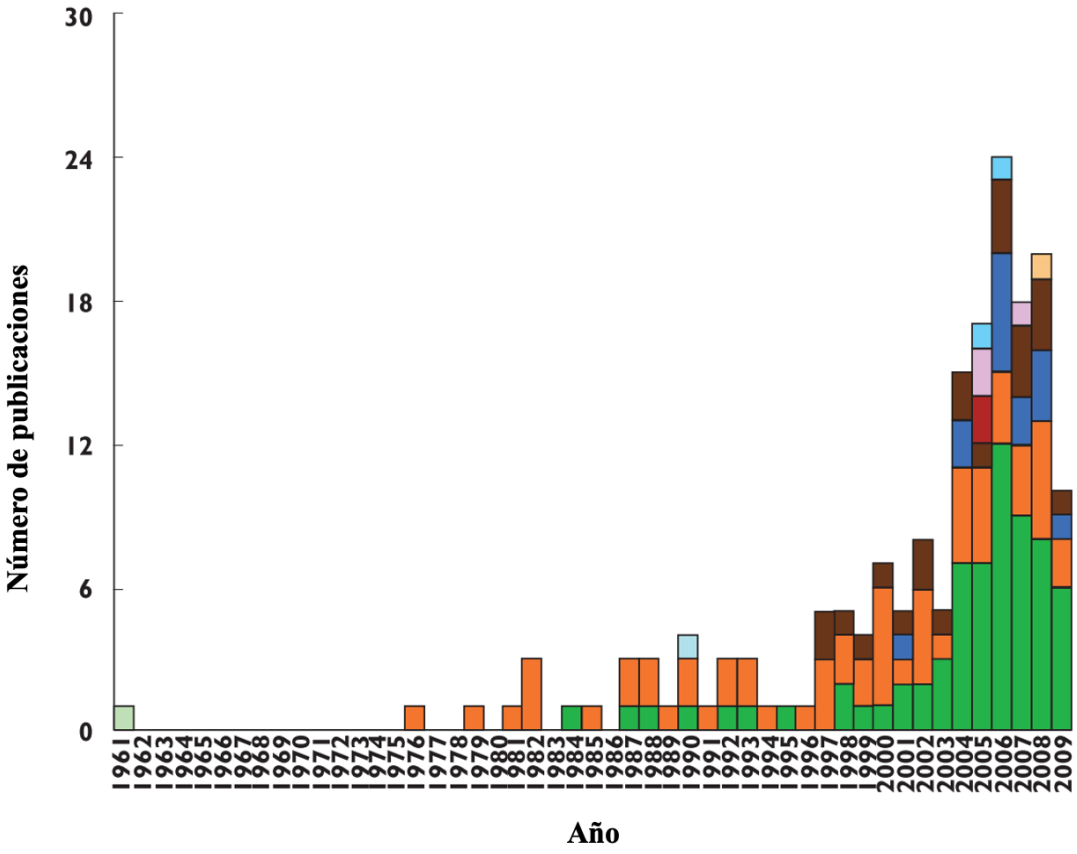


Imagen cortesía de Vrijens *et al*. (2012) (adaptada) [4].

Nota: Adherencia (verde), cumplimiento (naranja), persistencia (azul), concordancia (granate), entre otros.

Adicionalmente, podemos encontrar diferentes definiciones de los principales términos, incluyendo cada una de ellas sus propios matices (Tabla 1).

Tabla 1. Ilustración de los sucesivos cambios y adaptaciones surgidas a partir de la definición original de cumplimiento [4].

Definición	Autor (Año)
Cumplimiento es el grado en que la conducta del paciente (en relación con la toma de medicación, el seguimiento de dietas o la modificación de otros hábitos de vida) coincide con la prescripción clínica.	Sackett & Haynes (1976) [2]
Cumplimiento es el grado en que la conducta del paciente coincide con la prescripción clínica, independientemente de cómo se haya generado esta última.	Sackett & Haynes (1976) [2]
Cumplimiento es el grado en que el comportamiento de una persona (en relación con la toma de medicación, el seguimiento de dietas o la modificación de otros hábitos de vida) coinciden con los consejos médicos o de salud.	Haynes *et al*. (1979) [6]
Cumplimiento es el grado en que un individuo elige conductas que coinciden con una prescripción clínica, siendo el régimen consensuado, es decir, logrado a través de la negociación entre el profesional sanitario y el paciente.	Dracup & Meleis (1982) [7]
Adherencia es el grado en que un/a paciente sigue las instrucciones, proscripciones y prescripciones de su doctor.	Meichenbaum & Turk (1987) [8]
Adherencia es el grado en que la conducta de un paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario.	Organización Mundial de la Salud (2003) [1]
Adherencia es el grado en que un paciente participa en un régimen terapéutico una vez que está de acuerdo con dicho tratamiento.	Balkrishnan (2005) [9]

Cuando los conceptos *adherencia* o *cumplimiento* se circunscriben al ámbito de la terapia farmacológica suelen adjetivarse resultando la expresión *adherencia* o *cumplimiento terapéuticos*.

De este modo, la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios (ISPOR, por sus siglas en inglés) ha definido *cumplimiento terapéutico* (sinónimo: *adherencia*) como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta posológica y el plazo prescritos para un determinado tratamiento [10].

1.2 DETERMINANTES DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA

1.2.1 ADHERENCIA. UN FENÓMENO MULTIDIMENSIONAL

La adherencia terapéutica representa un problema de naturaleza compleja cuyo abordaje requiere un adecuado conocimiento de sus factores condicionantes.

De acuerdo con la propuesta de la OMS, la adherencia terapéutica es un fenómeno multidimensional, consecuencia de la interrelación de múltiples factores condicionantes englobados en al menos cinco grandes dimensiones entre las que se encuentran factores relacionados con el paciente, enfermedad, farmacoterapia, características socioeconómicas, además de con su entorno sanitario [1] (Figura 3). Esta clasificación ha sido ampliamente utilizada y adaptada en la literatura científica.

Figura 3. Dimensiones relacionadas con la adherencia terapéutica según la Organización Mundial de la Salud [1].

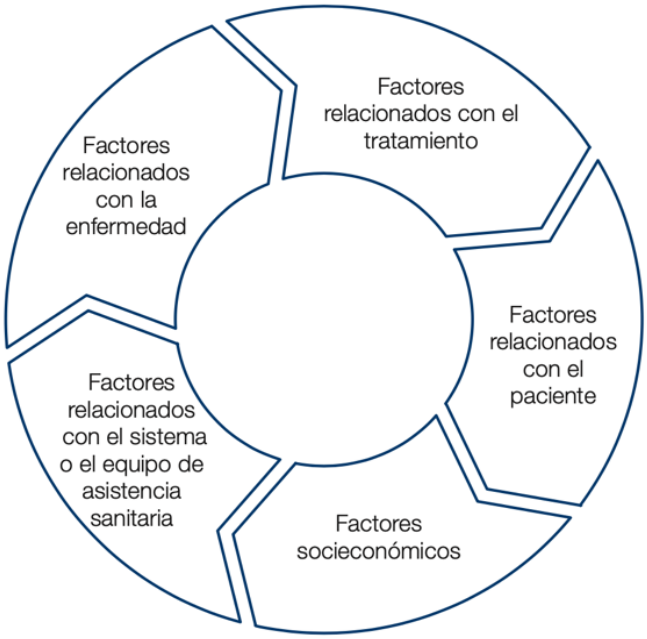


Imagen cortesía de Rudi Sola *et al*. [11]

De este modo, y como se muestra en la Figura 4, factores relacionados con el paciente como el sexo masculino, o el abuso de sustancias tóxicas pueden dificultar su adherencia al tratamiento. Respecto a los factores relacionados con la enfermedad, se ha observado como la presencia de patologías crónicas y ciertas comorbilidades como la infección por VIH o la depresión pueden comportarse como factores limitantes de adherencia. Por otra parte, las características del tratamiento desempeñan un papel fundamental en la adherencia, especialmente la complejidad de este o su seguridad. El nivel educativo o los hábitos de vida del paciente son reconocidos determinantes socioeconómicos de adherencia, al igual que lo son características del sistema sanitario como su accesibilidad o la satisfacción del paciente con el mismo.

Figura 4. Factores relacionados con la falta de adherencia, agrupados según las dimensiones propuestas por la Organización Mundial de la Salud [1].

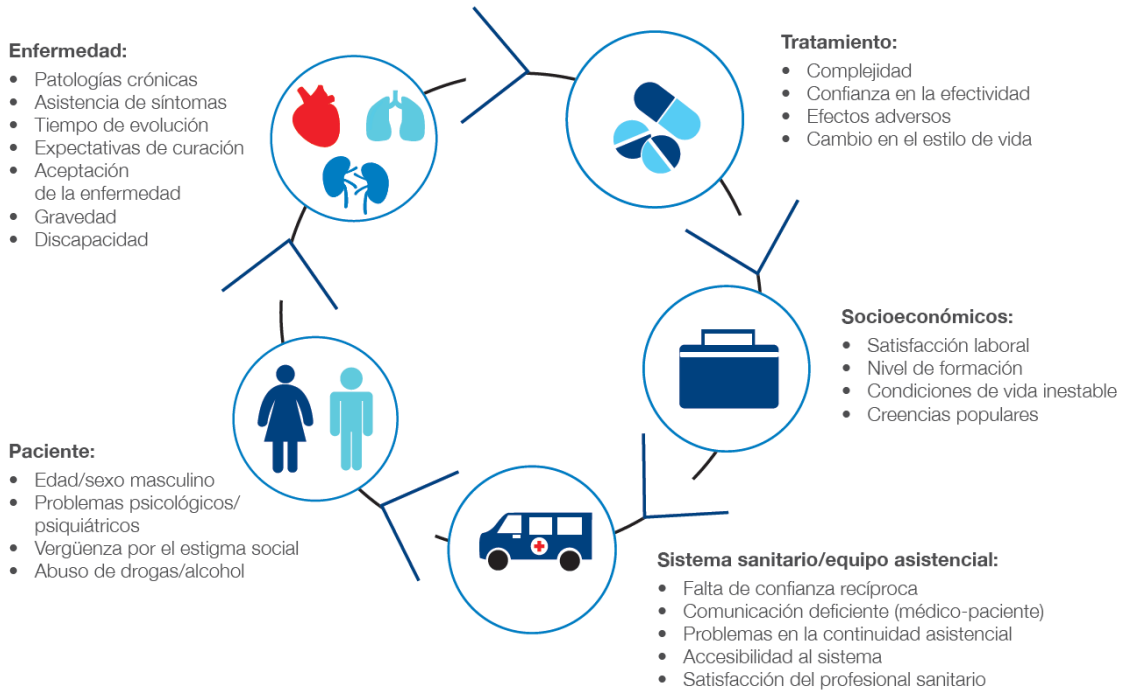


Imagen cortesía de Olatz-Ibarra *et al.* [11]

1.2.2 DETERMINANTES MODIFICABLES Y NO MODIFICABLES

Haynes *et al*. (1976) proponen más de 250 factores determinantes de adherencia terapéutica [2]. Por otro lado, Alleman *et al*. (2016) enumeran un total de 42 que agrupan en no modificables y por tanto, intrínsecos a cada persona (Cuadro de texto 1), o modificables, es decir, aquellos que pueden modularse (Tabla 2) [12].

En consecuencia, factores modificables como el conocimiento del paciente o sus creencias respecto al beneficio o riesgo derivados de su farmacoterapia pueden desempeñar un papel clave en su adherencia. Una adecuada información al paciente sobre las características de su tratamiento, y su conformidad con el perfil beneficio-riesgo de este, representan elementos facilitadores de adherencia de carácter modificable. Por el contrario, la presencia de deterioro cognitivo, una duración prolongada o indefinida del tratamiento, o un bajo nivel educativo, son posibles barreras de adherencia de carácter no modificable.

Cuadro de texto 1. Factores determinantes de adherencia terapéutica no modificables. Adaptado de Alleman *et al*. (2016) [12].

Edad	**Deterioro cognitivo**
Sexo	**Presencia de patología crónica y sus características**
Nivel educativo	**Severidad de la enfermedad**
Situación laboral y financiera	**Multimorbilidad**
Duración de la farmacoterapia	**Modificaciones recientes en la farmacoterapia**
Acceso y grado de cobertura sanitaria	**Antecedente de adherencia terapéutica subóptima**
Características socioculturales	**Eficacia o ausencia de respuesta a la farmacoterapia**

Tabla 2. Factores determinantes de adherencia terapéutica modificables (agrupados por categorías) y sus correspondientes definiciones [12].

Categoría	Definición
Conocimiento	La conciencia de la existencia de algo
Habilidades	La habilidad o competencia adquirida a través de la práctica
Rol e identidad social o profesional	Comportamientos y cualidades personales mostradas por un individuo en un entorno social o laboral
Creencias sobre las capacidades	La aceptación de la verdad, la realidad o la validez de una habilidad, talento o facilidad que una persona puede utilizar de manera constructiva
Creencias sobre las consecuencias	La aceptación de la verdad, realidad o validez sobre los resultados de un comportamiento en una situación dada
Intenciones	La decisión consciente de realizar un comportamiento o la resolución de actuar de cierta manera
Procesos de memoria, atención y decisión	La capacidad de retener información, centrarse selectivamente en aspectos del entorno y elegir entre dos o más alternativas
Contexto y recursos ambientales	Cualquier circunstancia relacionada con la situación o entorno de una persona que desaliente o fomente el desarrollo de habilidades y destrezas, autonomía, competencia social y comportamiento adaptativo
Influencias sociales	Aquellos procesos interpersonales que pueden hacer que las personas cambien sus pensamientos, sentimientos o comportamientos
Emociones	El patrón de reacción complejo, que involucra elementos experienciales, conductuales y fisiológicos, mediante el cual el individuo intenta lidiar con un asunto o evento personalmente significativo
Regulación de la conducta	Cualquier cosa dirigida a gestionar o modificar acciones objetivamente observadas o medidas

1.2.3 FALTA DE ADHERENCIA INTENCIONAL VS. NO INTENCIONAL

La falta de adherencia terapéutica puede caracterizarse según su intencionalidad, con objeto de facilitar la comprensión de los motivos desencadenantes y el diseño de intervenciones dirigidas a su abordaje. De este modo, podemos distinguir entre adherencia involuntaria o voluntaria [13].

La primera es principalmente debida a una incapacidad del paciente para afrontar adecuadamente la gestión de su plan farmacoterapéutico y es consecuencia de un desequilibrio entre la complejidad de éste y las capacidades del paciente, condicionadas por su situación funcional, cognitiva y social [14].

Por otro lado, la falta de adherencia de causa voluntaria se debe a una decisión deliberada del paciente, influida por sus creencias y preferencias acerca de la efectividad y seguridad de su farmacoterapia.

No obstante, las creencias y preferencias del paciente pueden tener a su vez un papel en la falta de adherencia involuntaria. En este sentido, Schüz *et al*. (2011) [15] muestran como las creencias del paciente respecto a la necesidad de un tratamiento permiten predecir cambios en la adherencia intencional. Por el contrario, las creencias respecto a un uso excesivo de medicación permiten predecir una falta de adherencia no intencional.

1.2.4 DETERMINANTES DE ADHERENCIA EN EL PACIENTE MAYOR

La naturaleza de los factores determinantes de adherencia terapéutica puede variar entre los diferentes grupos poblacionales siendo diversos los estudios centrados en pacientes crónicos mayores [15–18].

Yap e*t al*. (2015) [16] proponen a través de una revisión sistemática de la literatura un total de 80 factores determinantes de adherencia que agrupan en cinco categorías alineadas con las previamente establecidas por la OMS [1]. Jin *et al*. (2016) [17] muestran como aquellos individuos menos adherentes a su farmacoterapia tienden a presentar un menor nivel educativo, una mayor carga de morbilidad, regímenes terapéuticos más complejos, un menor grado de conocimiento y expectativas sobre la utilidad de su farmacoterapia así como una menor satisfacción con la atención recibida por su farmacéutico comunitario.

De todas ellas, el grado de satisfacción y el conocimiento de los pacientes sobre su farmacoterapia se muestran como dos de los principales predictores de adherencia en los pacientes crónicos mayores. Este hallazgo resalta la importancia que tienen en esta población los determinantes de adherencia relacionados con el sistema sanitario. Estos resultados son coherentes con los hallados por Schüz *et al*. (2011) en una población de pacientes mayores con multimorbilidad [15]. Complementariamente, Kvarnström *et al.* (2018) exploran mediante metodología cualitativa los principales motivos que a criterio del profesional sanitario pueden explicar una falta de adherencia terapéutica (Cuadro de texto 2) [18].

Ya en nuestro entorno, Pages-Puigdemont *et al*. (2018) [19] destacan una vez más la importancia de las creencias, experiencias y actitud del paciente hacia su farmacoterapia como principales determinantes de adherencia en pacientes crónicos.

Es por tanto crítico asegurar un conocimiento y creencias sobre la medicación adecuados en el paciente crónico dada su frecuente influencia en la falta de adherencia tanto intencional como no intencional [15,17,19]. Del mismo modo, no ha de olvidarse que la prescripción de un número elevado de medicamentos en pacientes en los que coexista una dependencia funcional y/o cognitiva significativas y un contexto social de riesgo representa probablemente el paradigma de la falta de adherencia no intencional en el paciente crónico frágil.

Cuadro de texto 2. Barreras para una adherencia terapéutica adecuada en pacientes crónicos mayores. Adaptado de Kvarnström *et al*. (2018) [18].

Dependientes del paciente	Escaso conocimiento de la enfermedad y de la medicación
	Condiciones de administración de la medicación y régimen posológico complejos
	Discontinuación temporal o permanente de la medicación, o gestión independiente del régimen terapéutico acordado
	Falta de competencia en la autogestión de la medicación
	Omisión de información sobre parte de la farmacoterapia (por ejemplo, medicamentos recetados por médicos privados)
	Temor a los efectos secundarios de la medicación
	Utilización de medios de comunicación y entorno familiar como fuentes de información sobre medicamentos
	Padecer enfermedades cuyo control subóptimo no se asocie con síntomas
	Dificultades para afrontar cambios en el estilo de vida
	Automedicación en lugar de utilización de medicamentos sujetos a prescripción médica
Dependientes del profesional sanitario	Dificultad y tiempo requeridos en la revisión del plan terapéutico completo del paciente
	Dificultad para conocer la medicación disponible en el domicilio del paciente
	Rol autoritario del médico
	Insuficiente habilidad del médico para entrenar adecuadamente al paciente en la gestión de su medicación
Dependientes de la farmacoterapia	Medicamentos de administración compleja
	Polifarmacia
	Duración del tratamiento (temporal o indefinida)
	Experiencia de efectos adversos relacionados con los medicamentos
Dependientes del sistema sanitario	Imposibilidad de seguimiento adecuado del paciente por parte del médico de cabecera
	Dificultad de acceso al sistema sanitario
	Dificultad para mantener actualizado el plan terapéutico del paciente debido a la existencia de múltiples prescriptores
	Ausencia de comunicación entre sistemas de información de diferentes proveedores de salud

1.3 ETAPAS DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

1.3.1 PROPUESTA TAXONÓMICA ASCERTAINING BARRIERS TO COMPLIANCE (ABC)

Las guías *ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guidelines* **(**EMERGE) tienen entre otros objetivos armonizar la conceptualización y definición de cada una de las etapas del proceso de adherencia a la medicación, previniendo interpretaciones heterogéneas que dificulten su adecuado análisis. Estas guías han sido desarrolladas mediante una metodología de consenso Delphi y a través de un grupo multidisciplinar e internacional de expertos en adherencia terapéutica. Entre las ventajas de las guías EMERGE se encuentra su potencial aplicabilidad a estudios con diferente diseño y metodología [20].

De acuerdo con la propuesta taxonómica ABC [4], adoptada posteriormente por la *European Society for Patient Adherence, COMpliance, and Persistence* (ESPACOMP) a través de las guías EMERGE [20], distinguimos un total de tres etapas en el proceso de adherencia a la medicación: iniciación, implementación y persistencia (Tabla 3).

Tabla 3. Etapas del proceso de adherencia a la medicación según la propuesta taxonómica ABC [4].

Iniciación	Tiene lugar cuando el paciente toma la primera dosis de una medicación prescrita.
Implementación	Grado en que el proceso de toma de medicación se corresponde con el régimen terapéutico prescrito. Transcurre desde la iniciación hasta la administración de la última dosis.
Persistencia	Periodo de tiempo transcurrido entre la iniciación y la administración de la última dosis. Precede inmediatamente a la discontinuación del tratamiento.

Por tanto, el proceso de toma de medicación comienza con la iniciación del tratamiento, continúa con la implementación del régimen terapéutico y finaliza con la discontinuación, la cual identifica el final de la terapia.

Es recomendable reconocer cada una de las tres etapas previas como un elemento diferente del proceso mediante el cual los pacientes gestionan su farmacoterapia; esto supone contemplar consideraciones específicas en cuanto a la conceptualización, definición, medida y análisis de cada una de ellas.

1.3.2 PREVALENCIA DE LA FALTA DE ADHERENCIA SEGÚN SUS DIFERENTES ETAPAS

La falta de adherencia terapéutica puede observarse en cualquiera de las tres etapas antes citadas, pudiendo afectar a una o a varias de ellas simultáneamente (Figura 5).

Figura 5. Conceptualización del proceso de adherencia a la medicación.

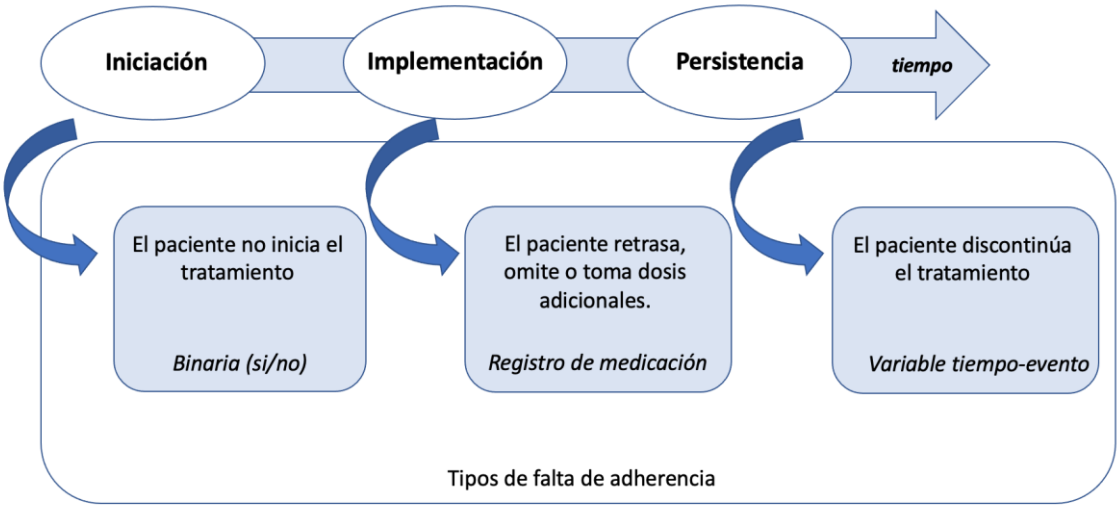


Imagen cortesía de de Geest *et al*. (2018) (adaptada) [20]

La ausencia de iniciación (también conocida como falta de adherencia primaria), o la iniciación tardía del tratamiento, podrían afectar al menos al 25% del total de los pacientes crónicos [21]. Se trata de una etapa comparativamente poco estudiada [22].

La implementación del régimen terapéutico ha sido probablemente el principal foco de atención de aquellos estudios centrados en adherencia terapéutica [22]. Se estima que durante la fase de implementación los pacientes toman aproximadamente el 75% de las dosis prescritas [23]. Entre los principales ejemplos de una implementación subóptima encontramos la administración tardía u omisión de dosis, la administración de dosis extras o bien, la reducción de las dosis prescritas [20].

La persistencia al tratamiento supone la toma de medicación por el paciente durante periodos de tiempo prolongados, o incluso, indefinidos. Hasta el 40% de los pacientes crónicos discontinúan de forma prematura el tratamiento durante el primer año del mismo, condicionando una insuficiente persistencia a la terapia [24].

A pesar de tratarse de etapas potencialmente interrelacionadas (por ejemplo, una falta de adherencia primaria influiría directamente en la implementación y persistencia del tratamiento), cada una de ellas puede verse afectada de un modo aislado. Por ello, podemos encontrar pacientes con implementaciones subóptimas y sin embargo, adecuada persistencia [25]. Esto es debido a que los factores determinantes de adherencia pueden variar en función de cada una de las tres etapas.

La aplicación de la aproximación conceptual ABC [4] a la caracterización de la adherencia en subgrupos de pacientes de una misma cohorte permite identificar a su vez patrones o trayectorias temporales de adherencia. De este modo, Chen *et al.* (2020) muestran en pacientes crónicos mayores la presencia de patrones singulares en función del tratamiento recibido [26]. Este hecho confirma una vez más la existencia de determinantes de adherencia dependientes de la etapa y características de cada paciente.

1.3.3 CARACTERIZACIÓN DE LA FALTA DE ADHERENCIA SEGÚN SUS DIFERENTES ETAPAS

Una adecuada cuantificación de la adherencia a la medicación representa un elemento crítico, dado que esta información es una herramienta necesaria para la optimización del tratamiento, y en última instancia, la obtención de los mejores resultados en salud posibles en el paciente.

La iniciación y discontinuación del tratamiento representan acciones de carácter dicotómico, mientras que la implementación del régimen terapéutico tiene un carácter continuo. Esto explica las limitaciones inherentes al empleo de medidas de adherencia que engloben al mismo tiempo las tres etapas del proceso de toma de medicación.

La iniciación se describe con frecuencia como el tiempo que transcurre desde una prescripción hasta la administración de la primera dosis del medicamento. Es por tanto una variable tiempo hasta evento, cuyo valor ha de ser censurado en el caso de aquellos pacientes en los que no tuviese lugar la iniciación efectiva del tratamiento.

La persistencia es asimismo otra variable tiempo hasta evento que contempla el tiempo transcurrido desde la iniciación hasta la discontinuación. Igualmente, su valor queda censurado en el caso que durante el periodo de seguimiento no se observase una discontinuación de la terapia.

Ambas variables deberían ser analizadas e interpretadas idealmente mediante análisis de supervivencia, incluyendo curvas Kaplan-Meier y la utilización de estimadores como la mediana de persistencia al tratamiento o la proporción de pacientes persistentes.

Por otro lado, la caracterización de la implementación supone la comparación del régimen terapéutico prescrito respecto del implementado en la práctica. Entre los diferentes estimadores que pueden ayudarnos a caracterizar las diferencias entre ambas situaciones para un determinado periodo de seguimiento encontramos los siguientes: la proporción de dosis prescritas administradas, la proporción de días en los que el paciente se ha administrado adecuadamente la medicación, el número de periodos de tiempo con discontinuación transitoria del régimen terapéutico (vacaciones farmacológicas, del inglés *drug holidays*), la duración del periodo de vacaciones farmacológicas de mayor duración, o la distribución temporal de los diferentes periodos de vacaciones farmacológicas a lo largo del seguimiento [4].

La propuesta previa, de carácter ideal, conlleva limitaciones evidentes en su implementación práctica, especialmente cuando se trata de pacientes expuestos a múltiples medicamentos crónicos y no disponemos de recursos tecnológicos para la caracterización de la falta de adherencia más allá de los habitualmente empleados en la práctica clínica diaria. Por el contrario, si presenta una utilidad evidente en el contexto de ensayos clínicos centrados en un número limitado de medicamentos, en los que puede ejercerse un control exhaustivo sobre el inicio de la terapia, además de verificarse la administración efectiva de las distintas dosis contempladas durante el proceso de implementación.

1.3.4 CLASIFICACIÓN JERÁRQUICA DE LA FALTA DE ADHERENCIA SEGÚN LA *ACADEMIC RESEARCH CONSORTIUM CLASSIFICATION*

La *Academic Research Consortium Classification* desarrolla la propuesta taxonómica ABC [4] a través de una clasificación en cuatro niveles jerárquicos de la adherencia terapéutica (Figura 6) [27].

Figura 6. Tipos de adherencia terapéutica según la *Academic Research Consortium Classification.*

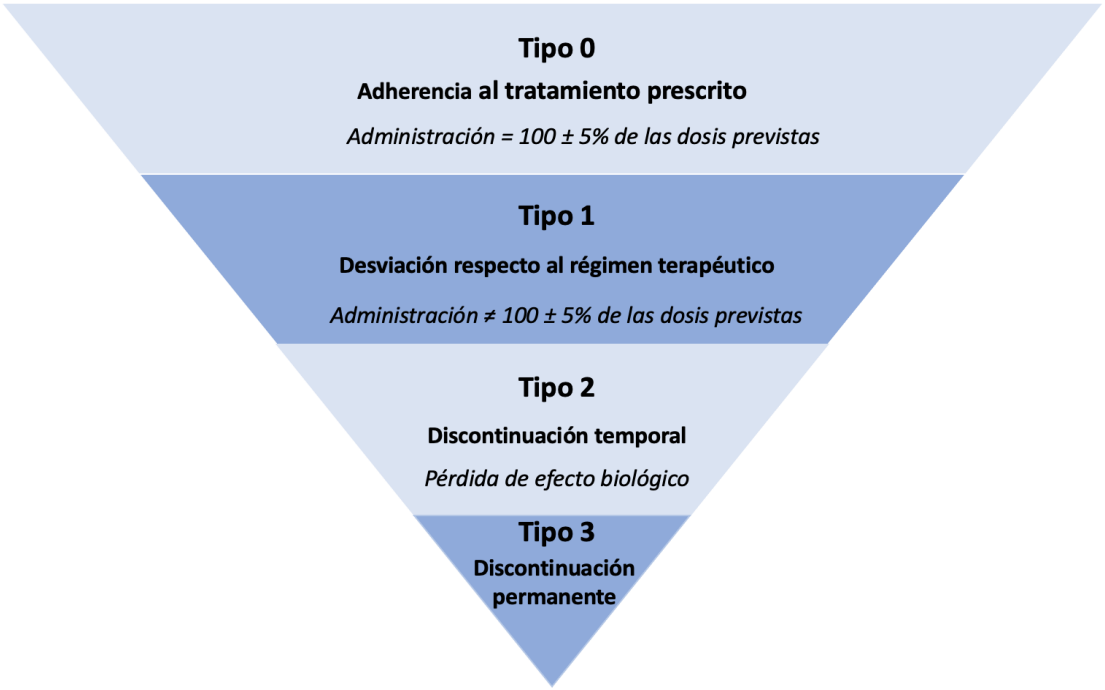


Imagen cortesía de Valgimigli *et al*. (2018) (adaptada) [27]

El objetivo de esta aproximación es capturar la repercusión potencial de la falta de adherencia en la obtención de los resultados de salud inicialmente previstos en cada paciente.

De acuerdo con esta terminología, una adherencia terapéutica tipo 1 no sería contemplada estrictamente como tal, sino que sería reconocida como una variabilidad intermitente y aceptable entre el régimen terapéutico prescrito y el finalmente administrado.

La aceptabilidad de esta variabilidad se perdería en caso de ser administradas más del 105% de las dosis prescritas (sobreexposición al medicamento en estudio) o menos del 95% de las mismas (infra-exposición).

La adherencia tipo 2 describiría la existencia de una discontinuación temporal del tratamiento debida a la omisión de una o más dosis de las prescritas para un medicamento. Esta circunstancia se continuaría con el reinicio de dicha terapia. No obstante, la discontinuación a pesar de temporal habría supuesto la pérdida del efecto farmacológico de la molécula en estudio.

Finalmente, la adherencia tipo 3 representaría la discontinuación permanente de la administración de un medicamento.

Los autores de la *Academic Research Consortium Classification* prosiguen en su propuesta de normalización terminológica y caracterizan la falta de adherencia en función del momento en que acontece el evento definitorio de falta de adherencia (temprano, tardío o muy tardío), del responsable de la falta de adherencia (investigador, médico o paciente), del motivo/s subyacentes (balance beneficio-riesgo desfavorable, eventos adversos relacionados con la medicación (EAM), procedimientos quirúrgicos, aspectos logísticos, entre otros) [27].

No obstante, esta propuesta terminológica ha sido diseñada para ser aplicada en exclusiva en el contexto de ensayos clínicos, por lo que su utilidad fuera de dicho ámbito es limitada.

1.3.5 ETAPAS DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA. CONSIDERACIÓN FINAL

En consecuencia, y con objeto de contribuir a la normalización terminológica de la adherencia terapéutica, es necesario conocer e identificar las diferentes etapas que constituyen el proceso de la adherencia terapéutica. Del mismo modo, la caracterización de los factores determinantes de adherencia que influyen singularmente en una u otra etapa representa una oportunidad en el diseño de intervenciones individualizadas para la optimización de la adherencia en pacientes crónicos.

1.4 MEDIDA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

1.4.1 OBJETIVOS DE LA MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

La medida de la adherencia puede realizarse con diferentes objetivos: evaluar la eficacia de una intervención determinada, caracterizar la influencia que tiene la adherencia en la eficacia y/o seguridad de un medicamento o bien, seleccionar pacientes con adherencia subóptima que podrían beneficiarse de una determinada intervención [28].

1.4.2 MÉTODOS OBJETIVOS VS. SUBJETIVOS

Disponemos de múltiples métodos para estimar la adherencia a los tratamientos, no existiendo un *gold-estándar* en pacientes polimedicados.

Tradicionalmente, los diferentes métodos de medida de la adherencia terapéutica han sido agrupados según su habilidad para proporcionar una estimación objetiva o subjetiva de la adherencia al tratamiento. Los métodos objetivos incluyen, entre otros, la medida de resultados clínicos, el recuento de medicación, los registros de dispensación de la medicación, los dispositivos electrónicos para la monitorización de la administración de la medicación, y la determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos. A pesar de su aparente objetividad, cada una de estas medidas incluye limitaciones características [28]. Por otro lado, los métodos subjetivos estiman la adherencia referida por los propios pacientes o familiares a través de cuestionarios, o bien a través de la percepción de los profesionales sanitarios implicados en el plan terapéutico del paciente. Estas medidas también conllevan limitaciones evidentes al estar condicionadas por la relación entre el profesional sanitario y el paciente, así como por un posible sesgo de memoria.

1.4.3 DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS DE MONITORIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN

Los dispositivos electrónicos para la monitorización de la administración de la medicación representan una alternativa ideal en el estudio de cada una de las tres etapas de la adherencia.

Sin embargo, su empleo más allá del ámbito de la investigación es anecdótico (Figura 7). Asimismo, su aplicación en poblaciones de pacientes polimedicados con multimorbilidad y fragilidad representa un reto de difícil abordaje.

Figura 7. Estudio de implementación subóptima y discontinuación temporal o permanente mediante dispositivos electrónicos para la monitorización de la administración de la medicación.

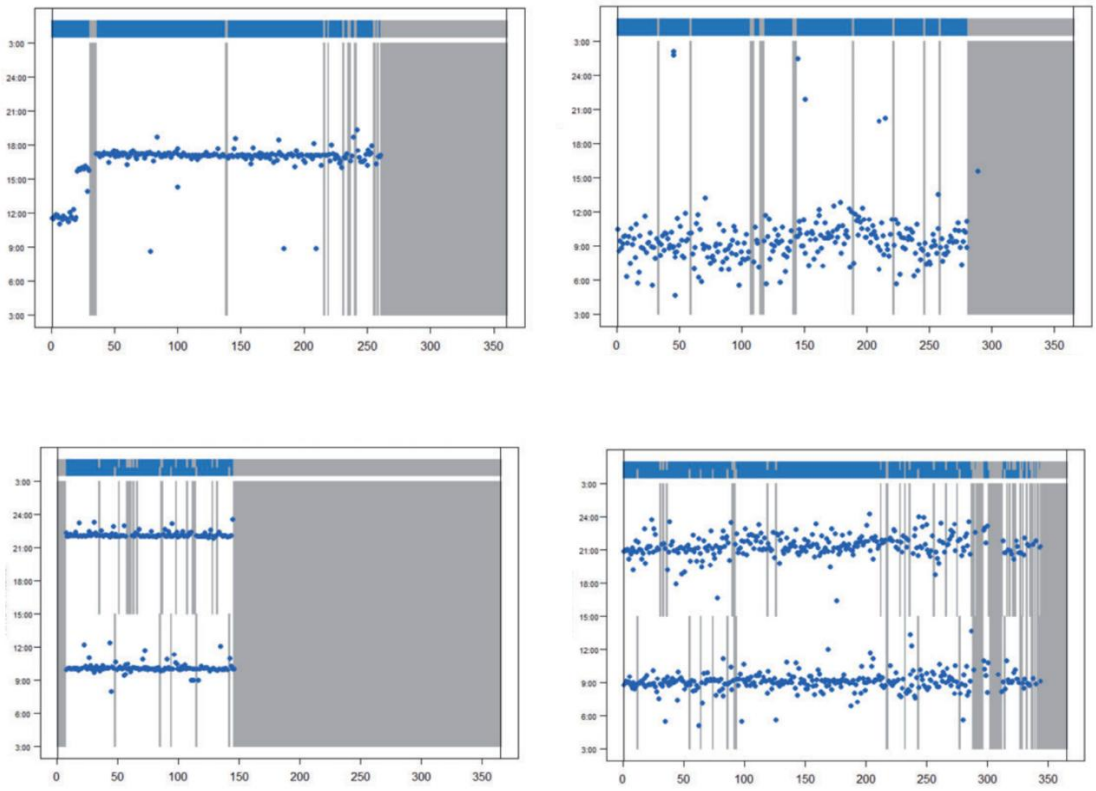


Imagen cortesía de Valgimigli *et al*. (2018) (adaptada) [27]

Nota: Cada gráfica representa la cronología de administración de la medicación de un paciente. El eje de abscisas muestra los días de estudio y el eje de ordenadas las 24 horas de cada día. Los puntos azules indican los registros electrónicos de administración de la medicación. Las líneas grises verticales reflejan dosis omitidas por lo que su grosor se correlaciona con la magnitud de la discontinuación del tratamiento.

1.4.4 CUESTIONARIOS Y REGISTROS DE DISPENSACIÓN

Entre los métodos empleados con mayor frecuencia para la medida de la adherencia en pacientes polimedicados destacan los cuestionarios o métodos autoreferidos, así como aquellos basados en registros de dispensación de la medicación (Tablas 4 y 5) [29].

Tabla 4. Ventajas y limitaciones de los métodos autoreferidos para la estimación de la adherencia en pacientes mayores [30]**.**

Ventajas	Limitaciones
Fácilmente comprensibles por los pacientes	Las preguntas pueden estar estandarizadas, pero el test debe ser psicométricamente sólido
Simplicidad para calificar la adherencia	Pueden sobrestimar o subestimar la adherencia
Eficiencia	Riesgo de falsos positivo y falta de sensibilidad al cambio debido a problemas de memoria (olvidos) y deseabilidad social
Permiten valorar adherencia, persistencia y discontinuación	La validez de los datos obtenidos puede verse afectada por la presencia en el paciente de deterioro cognitivo.
Herramienta de cribado útil para identificar a los pacientes en riesgo potencial de falta de adherencia	En el caso de pacientes polimedicados, sólo permiten una descripción global de la adherencia al plan terapéutico, en comparación con otros métodos que caracterizan la adherencia a cada medicamento
Integrados en la práctica clínica, permiten valorar las causas de la falta de adherencia	No permiten analizar por separado la adherencia a la medicación indicada en el tratamiento de cada una de las patologías del paciente con multimorbilidad
Permiten entrevistar también al cuidador, obteniendo así información significativa y útil en el abordaje del paciente	Requieren al paciente capacidad de retener información, centrarse selectivamente en aspectos del entorno y elegir entre dos o más alternativas
Proporcionan información de fácil uso tanto en investigación como para la práctica clínica	No disponemos de una herramienta específicamente diseñada para el paciente geriátrico que considere la posible existencia de un régimen terapéutico complejo y proporcione pautas conductuales a aplicar

Una de las principales fortalezas de los cuestionarios es su orientación centrada en el paciente y su habilidad para identificar determinantes individuales de adherencia [28]. Pueden ser por ello aplicados en la evaluación cualitativa de la adherencia.

Tabla 5. Ventajas y limitaciones de los métodos basados en registros de dispensación de la medicación para la estimación de la adherencia en pacientes mayores [30].

Ventajas	Limitaciones
Los datos pueden obtenerse fácilmente en el caso de disponer de acceso a sistemas de información de recogida de medicación en farmacia	Únicamente aplicables en caso de acceso a sistemas de información de recogida de medicación en farmacia
Económicos	No contemplan la posibilidad de toma de medicamentos no incluidos en el plan terapéutico del paciente
Permiten realizar análisis con perspectiva poblacional	No son útiles en el caso de dispensaciones automáticas o para periodos prolongados de tiempo
Permiten monitorizar interacciones fármaco-fármaco y duplicidades entre medicamentos	No proporcionan información sobre la hora de administración de la medicación (adherencia a los horarios prescritos)
Proporcionan una estimación precisa de la adherencia durante cortos periodos de tiempo en el caso de medicamentos crónicos	Disparidad de criterios respecto a la terminología y métodos de estimación utilizados
Fácil reproducibilidad	No aseguran que una medicación dispensada se haya administrado, o en su caso, haya sido administrada correctamente

1.4.4.1 CUESTIONARIOS PARA PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD

Disponemos de múltiples cuestionarios para la medida de la adherencia terapéutica, diferenciándose unos de otros por las poblaciones en las que han sido validados o la metodología empleada para tal fin. Asimismo, no todos ellos permiten una valoración uniforme de cada una de las etapas del proceso de toma de medicación [28].

En el caso concreto del paciente con multimorbilidad se han identificado un total de cinco cuestionarios potencialmente útiles (Cuadro de texto 3).

Cuadro de texto 3. Características de los cuestionarios para la medida de la adherencia potencialmente útiles en pacientes con multimorbilidad [31].

Objetivo	Composición	Validación
***A14 Scale* [32]**		
Evaluar la adherencia en la población general	• 14 preguntas • Respuestas tipo Likert [33] con 5 posibilidades de respuesta	Validado en 83 pacientes con enfermedad cardiaca en tratamiento crónico. Más del 60% de ellos tenían una edad superior a 65 años. *Gold-standard* de validación: cuestionario *Morisky Medication Adherence Scale* (previamente validado y empleado en multitud de estudios de adherencia). No ha sido validado mediante la utilización de métodos objetivos de medida de la adherencia
***Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS) [34]**		
Evaluar la adherencia en pacientes con enfermedades crónicas y con independencia de su grado de alfabetización	• 12 preguntas • Respuestas tipo Likert con 4 posibilidades de respuesta	Validado en 435 pacientes (edad media de 63,7 años), diagnosticados de cardiopatía isquémica y en la mayoría de los casos con comorbilidades (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes), tratados con un promedio de 6 medicamentos crónicos. *Gold-standard* de validación: cuestionario *Morisky Medication Adherence Scale,* registros de dispensación de la medicación y medidas de presión arterial.
***ASK-20 Adherence Barrier Questionnaire* [35]**		
Evaluar la adherencia en pacientes con enfermedades crónicas	• 20 preguntas • Respuestas tipo Likert con 5 posibilidades de respuesta	Validado en 112 pacientes (edad media de 46,7 años), diagnosticados de asma, diabetes e insuficiencia cardiaca. *Gold-standard* de validación: cuestionario *Morisky Medication Adherence Scale* y registros de dispensación de la medicación

Objetivo	Composición	Validación
***Brief Medication Questionnaire (BMQ)* [36]**		
Monitorizar adherencia y factores determinantes de adherencia en pacientes polimedicados	3 partes: • 5 preguntas sobre el régimen terapéutico • 2 sobre la percepción del paciente • 2 sobre dificultades y barreras para la toma de medicación Las respuestas a las tres últimas preguntas son tipo Likert	Validado en 20 pacientes (edad media de 52,6 años) que estaban en tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Gold-standard* de validación: Dispositivos electrónicos para monitorizar la administración de medicación (de sus siglas en inglés, MEMS)
***General Adherence Scale* (GAS) [37]**		
Evaluar la adherencia en pacientes con enfermedad cardiaca, diabetes e hipertensión	• 5 preguntas • Respuestas tipo Likert con 6 posibilidades de respuesta • Puntuación promedio obtenida es trasladada a una escala de 0 a 100	Validada en el estudio *Medical Outcomes Study* (MOS) y posteriormente en múltiples estudios

1.4.4.2 *ADHERENCE TO REFILLS AND MEDICATIONS SCALE* (ARMS)

De todos ellos, el cuestionario ARMS [34] ha sido considerado el más adecuado para ser aplicado en pacientes con multimorbilidad por la solidez de la evidencia que lo avala, su potencial utilidad en estos pacientes, y la factibilidad de su aplicación en condiciones de práctica clínica [31].

El cuestionario ARMS consta de 12 preguntas: ocho de ellas evalúan la capacidad del paciente para administrarse adecuadamente su medicación, mientras que las otras cuatro valoran su capacidad para recogerla correctamente. Para cuantificar el grado de adherencia, se asigna un valor de 1 a 4 a cada una de las posibilidades de respuesta de acuerdo con una escala tipo Likert: nunca (valor 1), algunas veces (valor 2), casi siempre (valor 3), o siempre (valor 4). Menores puntuaciones globales indican una mejor adherencia. Sin embargo, no hay un claro consenso respecto a la puntuación que permitiría considerar a un paciente como adherente.

Validado originalmente en pacientes crónicos con bajo nivel de alfabetización, el cuestionario ARMS y la subescala de administración de la medicación demostraron una capacidad predictiva significativa para la recogida de medicación durante los 12 meses posteriores a la aplicación del cuestionario. El cuestionario ARMS mostró una mayor correlación con medidas basadas en registros de dispensación de la medicación que el cuestionario *Morisky Medication Adherence Scale.*

A pesar de haber sido diseñado en su origen como una herramienta de interpretación cuantitativa, el cuestionario ARMS podría proporcionarnos una valoración cualitativa o multidimensional de la adherencia, identificando una adherencia terapéutica inadecuada, debida a una implementación subóptima o a la discontinuación prematura del tratamiento [28]. De este modo, representaría una herramienta útil en la individualización de intervenciones de adecuación de la adherencia basadas en las barreras o determinantes previamente detectados a través del cuestionario [38]. Por el contrario, su utilidad en la monitorización de la adherencia podría estará limitada por la existencia de un posible “efecto techo” que condicionaría en el contexto de medidas repetidas una menor sensibilidad en la detección de pequeños cambios de adherencia [39].

1.4.4.3 REGISTROS DE DISPENSACIÓN DE LA MEDICACIÓN. ESTIMADORES DISPONIBLES PARA PACIENTES POLIMEDICADOS

Al igual que los cuestionarios de adherencia, los registros de dispensación de la medicación son económicos y fáciles de aplicar. Adicionalmente, los registros de dispensación permiten una monitorización precisa de la adherencia a medicamentos crónicos durante cortos periodos de tiempo. Por ello, pueden ser empleados en la valoración longitudinal de la adherencia, pudiendo proporcionar una información valiosa sobre cada una de las tres etapas de la adherencia [30].

Se han propuesto diferentes estimadores para la caracterización cuantitativa de la adherencia mediante registros de dispensación de la medicación, siendo los más empleados en pacientes polimedicados la Tasa de Posesión de la Medicación (TPM) y la Proporción de Días Cubiertos (PDC) [29,40].

Cuadro de texto 4. Métodos disponibles para la medida de la adherencia en pacientes polimedicados basados en registros de dispensación de la medicación [29].

Proporción de días cubiertos (PDC)
Tasa de posesión de la medicación (TPM)
Tasa de persistencia
Tiempo hasta la discontinuación
Recuento de comprimidos
Gap de medicación

Podemos encontrar distintas aproximaciones al cálculo de la TPM y la PDC [29]. Habitualmente, la TPM se estima como el cociente entre la suma de días para los que un paciente dispone de medicación respecto del periodo de tiempo comprendido entre la primera y la última dispensación del periodo de estudio.

La PDC proporciona generalmente una estimación más conservadora ya que al analizar individualmente cada uno de los periodos comprendidos entre las dispensaciones de un medicamento no incluye en su numerador el exceso de medicación dispensada durante el periodo de estudio [41,42].

Ambos estimadores se expresan habitualmente como porcentajes. En los pacientes polimedicados este cálculo puede realizarse para cada uno de los medicamentos prescritos, o bien puede expresarse para el plan farmacoterapéutico completo. En este último caso existen diferentes aproximaciones para su estimación, cada una de ellas con una sensibilidad (porcentaje de pacientes adherentes correctamente caracterizados) y especificidad (porcentaje de pacientes no adherentes correctamente identificados) variable (Tabla 6).

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de los diferentes estimadores de adherencia potencialmente útiles en pacientes polimedicados [43].

		TPM/PDC media*	TPM/PDC de cualquier medicamento#	TPM/PDC del plan terapéutico**	TPM/PDC dicotómica¥
Incluyendo última dispensación	**Sensibilidad**	100%	100%	98%	100%
	Especificidad	26%	0%	96%	53%
Excluyendo última dispensación	**Sensibilidad**	100%	100%	97%	100%
	Especificidad	30%	0%	96%	61%

***Promedio de las TPM/PDC individuales de cada medicamento del plan terapéutico; #Cálculo de la TPM/PDC de cualquiera de los medicamentos del plan terapéutico seleccionado al azar; **Promedio de las TPM/PDC, incluyendo en el numerador los días en que el paciente ha dispuesto simultáneamente de todos los medicamentos del plan terapéutico; ¥Variable dicotómica. Considera adherencia adecuada en aquellos pacientes con una TPM/PCD igual o superior al 80% para cada uno de los medicamentos del plan terapéutico.

El cálculo de la media aritmética de las medidas individuales de la TPM/PDC de cada uno de los medicamentos del plan terapéutico representa una estimación con una especificidad limitada. Sin embargo, la facilidad en la determinación de este estimador lo ha convertido en el más frecuentemente empleado en la literatura. El empleo de otros estimadores de mayor fiabilidad como el TPM/PDC del plan terapéutico tiene como inconveniente su complejidad y difícil integración en contextos de práctica clínica [44–46].

Una alternativa a destacar por su fiabilidad y facilidad de cálculo es la propuesta por el grupo de trabajo *Medication Adherence and Persistence Special Interest Group* de la ISPOR, quienes proponen la agrupación de los pacientes en función de su grado de adherencia mediante un estimador denominado TPM/PDC dicotómica, basado en el empleo de un umbral prestablecido y aplicable simultáneamente a todo el plan farmacoterapéutico [43].

La dicotomización mediante el empleo de un umbral igual o superior al 80% ha permitido tradicionalmente caracterizar a los pacientes adherentes a su medicación respecto de aquellos que no lo son. Dado que la adherencia es un fenómeno complejo y multifactorial, la utilización de un umbral determinado a partir del cual agrupar a los pacientes en función de su adherencia podría parecer una aproximación sencilla en exceso. Sin embargo, la utilización de este punto de corte se debe a su correlación con resultados en salud en diferentes áreas terapéuticas [47–49]. El valor pronóstico de este umbral es debido a su capacidad para identificar principalmente aquellos pacientes que discontinúan un tratamiento [27]. No obstante, este umbral no está exento de controversia, dado que su valor no considera las posibles diferencias entre las características farmacológicas de la medicación o la severidad de la patología en estudio [27,50].

1.4.5 MEDIDA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA. CONSIDERACIÓN FINAL

En base a lo anterior, podemos concluir que el empleo de cuestionarios para la valoración cualitativa de la adherencia y de los registros de dispensación de medicación para la evaluación longitudinal de la misma representan dos aproximaciones complementarias y prometedoras en la caracterización de la adherencia del paciente polimedicado con multimorbilidad.

1.5 CRONICIDAD, MULTIMORBILIDAD Y FRAGILIDAD

1.5.1 CRONICIDAD. MULTIMORBILIDAD Y FRAGILIDAD. UN FENÓMENO CRECIENTE

El envejecimiento progresivo de la población representa un fenómeno de ámbito mundial, tal y como muestran los cambios en la esperanza de vida y las proyecciones de ésta para las próximas décadas, según la OMS (Figura 8) [51].

Figura 8. Cambios en la esperanza de vida a partir de 1950, con proyecciones hasta el año 2050 y agrupadas por regiones según la Organización Mundial de la Salud.

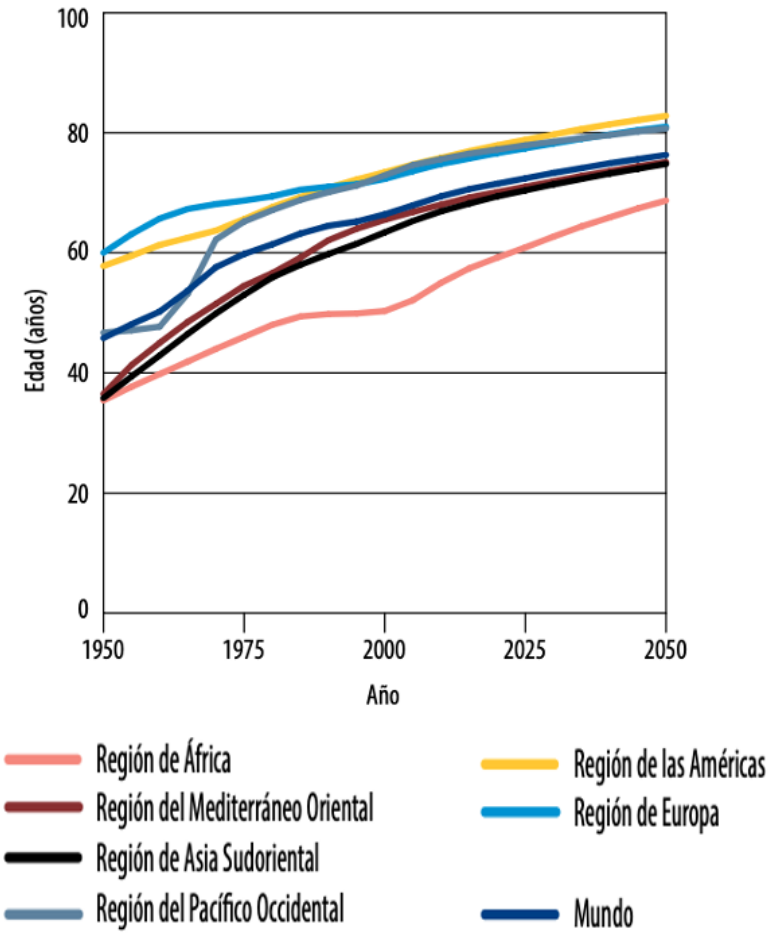


Imagen cortesía de WHO, 2015 [51]

Dicho fenómeno tiene su concreción en territorios como Catalunya, donde durante el periodo comprendido entre 1991 y 2011 se ha observado un aumento en el porcentaje de personas mayores de 65 años y 85 años del 23% y del 17,1%, respectivamente [52]. Asimismo, se espera que durante las próximas tres décadas el número de personas mayores de 65 y 80 años se duplique (Figura 9) [53].

Figura 9. Proyección evolutiva de la pirámide poblacional de Catalunya para el periodo 2015-2020. Fuente: Instituto De Estadística de Catalunya (IDESCAT).

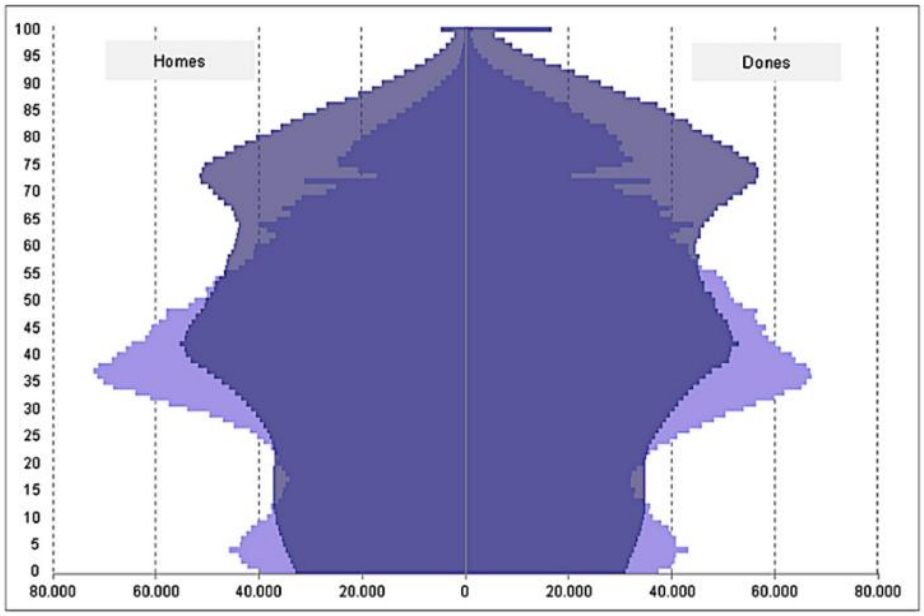


Imagen cortesía de *Departament de Salut,* 2020 [53]

Nota: El 2015 se indica en color claro y el 2050 en color oscuro.

Entre las repercusiones del envejecimiento de la población encontramos el consiguiente aumento en la prevalencia de pacientes con enfermedades crónicas, hasta el punto de que en Catalunya aproximadamente el 38% de la población de edad igual o superior a 15 años refiere tener alguna enfermedad o problema de salud crónico o de larga duración [54].

Ambos fenómenos (envejecimiento progresivo y aumento de la cronicidad) conllevan indefectiblemente un aumento en la prevalencia de la discapacidad, un aumento de la mortalidad, así como un uso más elevado de recursos. El abordaje de todo lo anterior supone uno de los principales retos a los que se enfrentan los servicios de salud [53].

En este contexto, la multimorbilidad, definida por la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas en un mismo paciente, adquiere una gran relevancia, al representar la condición crónica más prevalente en la actualidad [55]. Se estima que hasta cuatro de cada cinco individuos mayores de 65 años tienen multimorbilidad (Figura 10) [56].

Figura 10. Prevalencia de multimorbilidad por grupos de edad.

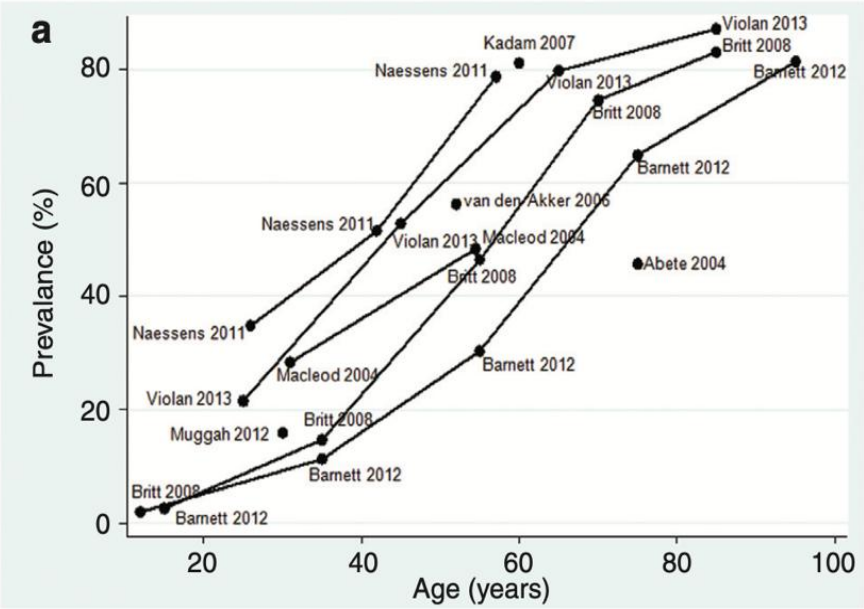


Imagen cortesía de Violan *et al*. 2014 [56]

En España, se observa que aproximadamente el 40% de los individuos de 50 o más años conviven con dos o más enfermedades crónicas, presentando este fenómeno una tendencia al alza [57]. Como muestra la Figura 11, este comportamiento es próximo al observado en el conjunto de países de nuestro entorno.

Figura 11. Porcentaje de personas de 50 o más años con multimorbilidad en diez países europeos. Años 2006-07 y 2015.

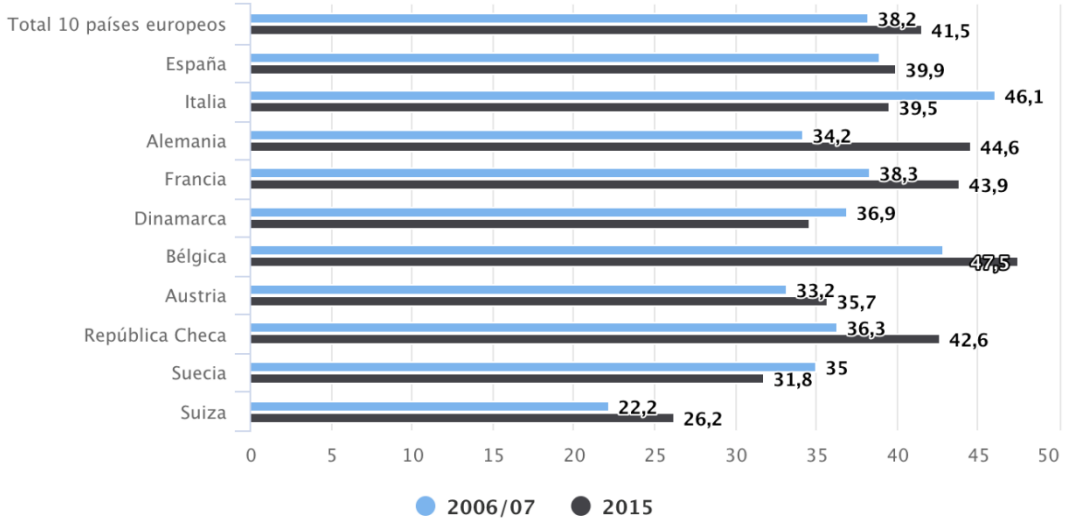


Imagen cortesía de Castro (2019) [58]

La presencia de multimorbilidad se asocia con un mayor consumo de recursos sanitarios, una mayor prevalencia de polifarmacia, una disminución de la calidad de vida y en última instancia, una mayor mortalidad [59–63].

No obstante, los pacientes con multimorbilidad conforman un grupo heterogéneo, dentro del cual encontramos subgrupos de población con diferentes niveles de complejidad y necesidades de atención específicas. Con objeto de asegurar su adecuada identificación y la consiguiente provisión de servicios de salud adaptados, la mayoría de los países de nuestro entorno han desarrollado diferentes sistemas de estratificación. En el caso concreto de Catalunya, se propone un modelo de distribución poblacional que integra tres subgrupos de pacientes crónicos (Figura 12). Dentro de ellos, destacamos los pacientes con cronicidad compleja o cronicidad avanzada como aquellos con una mayor necesidad de atención sanitaria y sin embargo, peores resultados en salud [53].

Figura 12. Adaptación de la pirámide de Kaiser: representación de la distribución poblacional (%) según su grado o riesgo de complejidad respecto del total de pacientes, enfermedades, y/o problemas de salud crónicos.

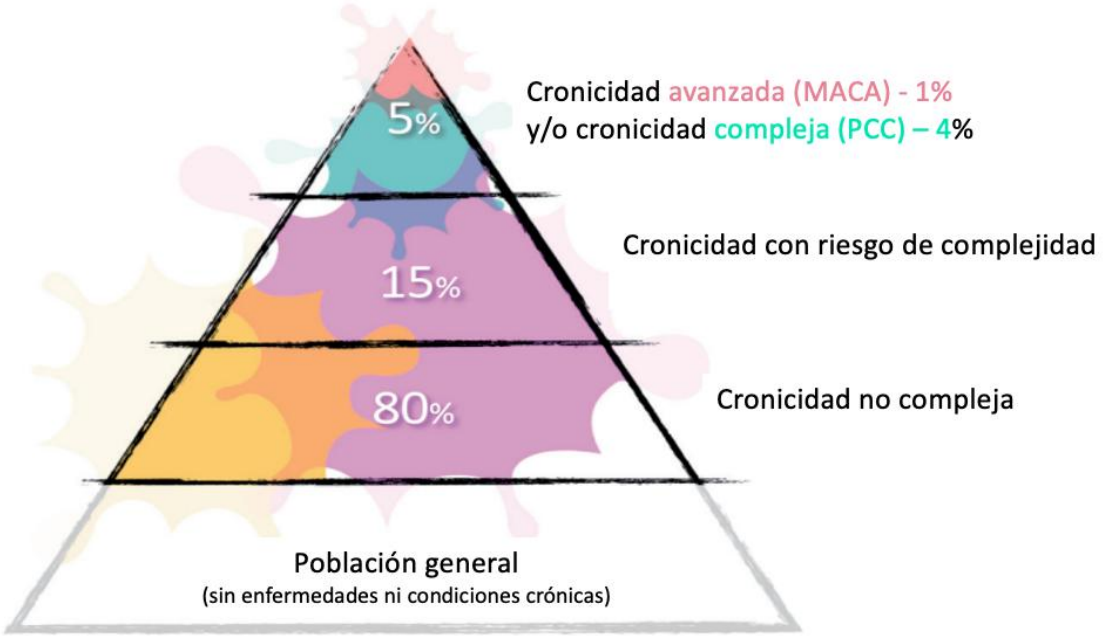


Imagen cortesía de Departament de Salut (2020) (adaptada) [53]

La multimorbilidad se ha relacionado con un mayor grado de discapacidad y fragilidad [64]. Esta última se define por un estado de vulnerabilidad ante factores estresantes que, aunque dinámico en el tiempo y potencialmente modificable, posiciona al individuo en una situación de alto riesgo de malos resultados de salud [65,66]. La fragilidad ha demostrado ser el principal factor independiente de mortalidad y discapacidad en ancianos por encima de la cronicidad o la multimorbilidad [67].

1.5.2 ÍNDICES DE FRAGILIDAD. UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA LA VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

El empleo de un índice de fragilidad nos permite cuantificar el grado de fragilidad y vulnerabilidad de un paciente al mismo tiempo que realizar un diagnóstico situacional [68].

Basados en el modelo de acumulación de déficits, los índices de fragilidad se estiman para una persona concreta a partir del cociente entre el número de déficits acumulados respecto del total de déficits potencialmente acumulables [69]. De este modo, cuanto más déficits se acumulan, más vulnerable es una persona, siendo la probabilidad de morir exponencial al número de déficits y la velocidad con que estos se acumulan [70].

Desde el 2001 en que fue publicado el primer índice de fragilidad por Rockwood y Mitniski [71], compuesto por un total de 92 ítems, se han propuesto múltiples aproximaciones [72–76]. Entre ellas, destacamos el índice frágil-VIG, integrado por 25 ítems, por su mayor aplicabilidad en la práctica clínica, requiriendo un menor tiempo para su aplicación que otros índices publicados previamente [77]. Asimismo, en su validación en una cohorte de pacientes crónicos con multimorbilidad de nuestro entorno, el índice frágil-VIG demostró una buena capacidad discriminatoria para el grado de fragilidad así como una elevada capacidad predictiva de mortalidad [77]. Se han propuesto recientemente herramientas alternativas, véase la escala *Clinical Frailty Scale*. No obstante, dicha herramienta a pesar de mostrar una buena correlación con el índice frágil-VIG presenta limitaciones significativas en su aplicación a pacientes con demencia [78].

Entre las principales aplicaciones de la estimación del grado de fragilidad mediante el índice frágil-VIG encontramos su utilización en el establecimiento de un objetivo asistencial para un paciente a través del denominado diagnóstico situacional. Esta utilidad permitirá en última instancia la adecuación de la intensidad terapéutica a dicho objetivo [68,79].

En consecuencia y a modo de aproximación, un grado de fragilidad leve se corresponderá generalmente con un objetivo asistencial de máximos y por tanto con una elevada intensidad terapéutica coherente con la aplicación de tratamientos potencialmente curativos. En el lado opuesto, una fragilidad avanzada conducirá a un objetivo asistencial centrado en el bienestar del paciente y no en la prolongación de su supervivencia y, por tanto, derivará en la aplicación de una terapia fundamentalmente paliativa (Figura 13).

Figura 13. Grado de fragilidad como herramienta para el establecimiento del objetivo asistencial y adecuación de la intensidad terapéutica.

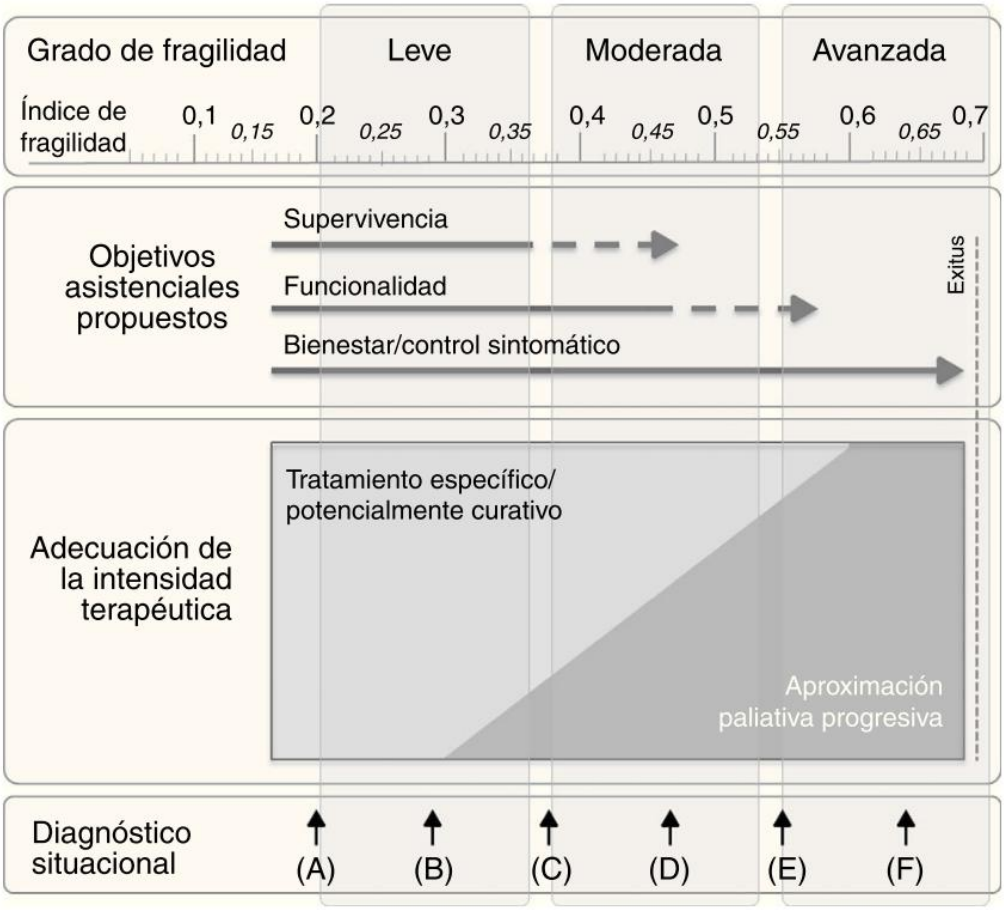


Imagen cortesía de Amblas-Novellas *et al*. (2016) [68]

1.6 MULTIMORBILIDAD, POLIFARMACIA Y ADHERENCIA

1.6.1 APROXIMACIÓN AL CONCEPTO POLIFARMACIA

La falta de adherencia terapéutica cobra una especial relevancia en los pacientes crónicos con multimorbilidad, dada su frecuente exposición a un elevado nivel de polimedicación [60,61].

La OMS define polifarmacia o polimedicación como el uso de múltiples fármacos de forma simultánea en un paciente [80]. Más allá de esta definición, existe un amplio consenso en caracterizar la polifarmacia por la presencia de cinco o más medicamentos en el plan terapéutico de un paciente [81]. A su vez, se ha empleado el término polifarmacia excesiva para señalar la prescripción de diez o más medicamentos crónicos en un mismo paciente [82]. Los conceptos previos representan una aproximación cuantitativa del uso de la medicación. Complementariamente, se ha propuesto un clasificación cualitativa de la polifarmacia (Cuadro de texto 5) [83,84].

Cuadro de texto 5. Definiciones de polifarmacia apropiada e inapropiada desde una perspectiva cualitativa [84].

Polifarmacia apropiada
Conjunto de prescripciones en un mismo paciente para las que se cumplen las condiciones siguientes: i) todos los medicamentos son prescritos con objeto de alcanzar un objetivo terapéutico específico; ii) los objetivos terapéuticos previstos se están consiguiendo o existe una posibilidad razonable de ser alcanzados en el futuro; iii) la farmacoterapia ha sido optimizada para minimizar el riesgo del paciente a padecer reacciones adversas relacionadas con la medicación y, iv) el paciente está motivado y es capaz de administrarse todos los medicamentos prescritos.
Polifarmacia inapropiada
Uno o más de los medicamentos prescritos ya no son necesarios dado que: i) no existe evidencia para su indicación terapéutica o ésta ya no es válida, o bien, la dosis prescrita es innecesariamente elevada; ii) uno o más medicamentos no han conseguido proporcionar al paciente los objetivos terapéuticos esperados; iii) un medicamento, o la combinación de varios de ellos, causa reacciones adversas relacionadas con la medicación, o expone al paciente a un riesgo inaceptablemente alto de padecerlas o, iv) el paciente no desea o no es capaz de administrase uno o varios de los medicamentos tal y como ha sido previsto.

1.6.2 PREVALENCIA DE LA POLIFARMACIA Y MULTIMORBILIDAD

La prevalencia de polifarmacia presenta en las últimas décadas una tendencia dramáticamente progresiva. Esto es debido no solo al envejecimiento de la población, sino también a la aplicación sistemática en el paciente con multimorbilidad de las recomendaciones derivadas de guías de práctica clínica orientadas al abordaje de pacientes con patologías crónicas aisladas.

En el entorno norteamericano, la proporción de pacientes expuestos a polifarmacia se ha doblado en la última década, hasta el punto de que aproximadamente el 42% de la población de edad igual o superior a 65 años toman cinco o más medicamentos y el 18% diez o más medicamentos [85].

El *Scottish Government Effective Prescribing and Therapeutics team*, ha descrito el porcentaje de pacientes expuestos a polifarmacia excesiva e inadecuada en función de su edad y recursos económicos, concluyendo que más del 25% de los individuos de edad igual o superior a 65 años se encuentran expuestos a dicho fenómeno, especialmente en el caso de aquellas poblaciones procedentes de contextos socioeconómicos más vulnerables (Figura 13) [84].

Figura 14. Porcentaje de población con polifarmacia excesiva e inadecuada, por grupos de edad y nivel socioeconómico.

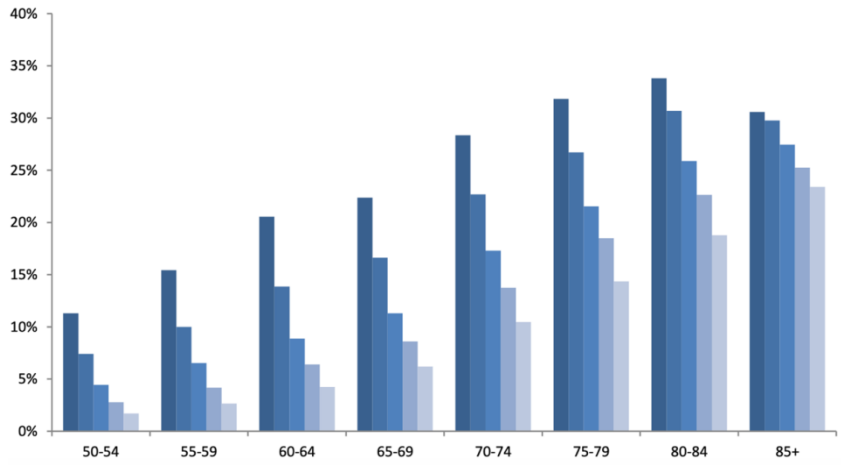


Imagen cortesía de *Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group* (2018) [84]

Nota: En cada grupo de edad se representan progresivamente y agrupados por quintiles los estratos de menor (azul oscuro) a mayor (gris claro) nivel socioeconómico.

En España se estima que aproximadamente uno de cada tres individuos de 65 años o más se encuentra expuesto a polifarmacia, teniendo esta proporción un carácter creciente, de acuerdo con dos cortes transversales procedentes de las Encuestas Nacionales de Salud de España de 2006 y 2011/12 [86].

Complementariamente, en el caso concreto de Catalunya, este porcentaje asciende hasta el 56% en la población de 75 años o más. En dicho grupo etario, se estima que un 12% de la población tiene prescritos 10 o más medicamentos crónicos [87].

1.6.3 REPERCUSIONES DE LA POLIFARMACIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Son múltiples las repercusiones potenciales de la polifarmacia en el paciente crónico.

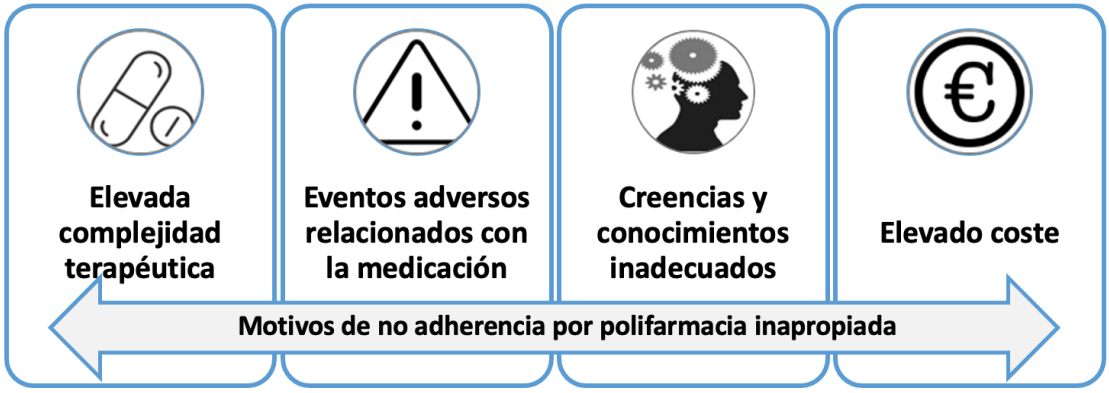
Cuadro de texto 6. Principales riesgos asociados a la polifarmacia [88].

Eventos adversos relacionados con la medicación
Exposición a prescripciones potencialmente inapropiadas
Infra-prescripción de fármacos recomendados
Errores de medicación
Falta de adherencia terapéutica
Deterioro cognitivo y funcional
Aparición de síndromes geriátricos (delirio, caídas, incontinencia, alteraciones conductuales, malnutrición, etc.)
Institucionalización
Mayor mortalidad
Incremento de costes

1.6.4 FACTORES DETERMINANTES DE LA FALTA DE ADHERENCIA SECUNDARIOS A LA POLIFARMACIA

Entre las principales consecuencias de la polifarmacia, y especialmente de la polifarmacia inapropiada en el paciente con multimorbilidad, destacamos un mayor riesgo de falta de adherencia, el cual puede estar ocasionado a su vez por diferentes causas o determinantes (Figura 15).

Figura 15. Potenciales factores determinantes de adherencia secundarios a una polifarmacia inapropiada.



1.6.4.1 COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

La polifarmacia se ha relacionado de forma directa con una mayor complejidad de la farmacoterapia. La complejidad farmacoterapéutica considera no solamente la prescripción simultánea de múltiples medicamentos, sino también el empleo de diferentes formas farmacéuticas y su administración según pautas posológicas diversas e instrucciones de administración específicas. Todos estos factores pueden contribuir de un modo significativo al aumento de la complejidad del tratamiento o carga terapéutica y en última instancia a peores resultados en salud [14].

La complejidad farmacoterapéutica puede ser medida de un modo estandarizado a través del índice *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) (Anexo 2) [89].

Adaptado transculturalmente al español, el índice MRCI permite evaluar la complejidad del tratamiento valorando la complejidad asociada a la forma farmacéutica, frecuencia de administración e instrucciones adicionales de administración de cada medicamento que recibe el paciente. El resultado final del MRCI viene dado por la suma de la complejidad de los tres apartados anteriores [90].

El MRCI se ha relacionado con una menor adherencia, un mayor número y duración de ingresos hospitalarios, y una mayor mortalidad [90–93]. Sin embargo, no parece mostrar una mayor capacidad que el número de medicamentos crónicos para predecir una posible falta de adherencia o un mayor riesgo de hospitalización [94]. A su vez, tampoco se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer acontecimientos adversos relacionados con la medicación [95]. En todo caso, la evidencia actual se encuentra limitada por el diseño observacional de la mayoría de los estudios disponibles.

En cuanto a los principales factores que pueden influir en el valor del MRCI destacamos el número de medicamentos crónicos prescritos, así como la naturaleza de las comorbilidades del paciente. De este modo, la presencia de patología respiratoria cuadriplica el riesgo de presentar un incremento de la complejidad farmacoterapéutica, mientras que las enfermedades neurológicas y en concreto, el deterioro cognitivo y demencia, parecen asociarse con una menor complejidad farmacoterapéutica [96]. La duración de la estancia hospitalaria también parece mostrar también una relación directa con la complejidad farmacoterapéutica en el caso de pacientes con multimorbilidad [97].

Disponemos de diferentes estudios que han descrito la complejidad farmacoterapéutica en pacientes con multimorbilidad [92,95–97]. Chang *et al*. (2017) identifican un incremento significativo en el valor del MRCI de 28,7 a 32,5 puntos en aquellos pacientes que experimentan una hospitalización. Un valor más elevado (35,0 puntos) es observado por Curtain *et al*. (2020) en una población de características próximas [95]. En nuestro entorno, contamos los estudios de Bellostas-Muñoz *et al*. (2018) en población con multimorbilidad de edad avanzada y de Sevilla-Sánchez *et al*. (2018) [92] en pacientes con enfermedad avanzada y necesidades paliativas, en los que se describe un MRCI promedio de 30,0 y 38,0 puntos, respectivamente.

No existe consenso respecto al valor umbral a partir del cual considerar como clínicamente relevante un valor concreto de complejidad farmacoterapéutica. La mayoría de los estudios que relacionan el valor del MRCI con peores resultados en salud identifican umbrales próximos a 20 unidades [91]. Sin embargo, y en vista de los resultados antes descritos, el empleo de este umbral en pacientes con multimorbilidad podría presentar una capacidad discriminativa limitada.

La relación directa entre una elevada complejidad terapéutica y la falta de adherencia se explica por el riesgo de influir la primera en la carga terapéutica del paciente [14]. La capacidad del paciente es el resultado de sus recursos y habilidades. Ambos atributos (carga terapéutica y capacidad del paciente) han de estar equilibrados. Un desequilibrio ocasionado por un aumento excesivo de la carga terapéutica, y/o una merma en las capacidades del paciente, consecuencia de un deterioro en su estado funcional, cognitivo y/o social, determinará un mayor riesgo de falta de adherencia.

Se han propuesto diferentes herramientas para la medida de la carga terapéutica del paciente crónico, destacando entre ellos los cuestionarios *Living with Medicines Questionnaire V3* (LMQ-3) [98,99] y *Multimorbidity Treatment Burden Questionnaire* (MTBQ) [100]. El primero caracteriza la experiencia del paciente en relación a la carga terapéutica que le supone su farmacoterapia. En su validación ha demostrado una relación directa con la complejidad farmacoterapéutica medida mediante el MRCI. El segundo cuestionario contempla a su vez la carga terapéutica consecuencia de la frecuentación sanitaria a la que es sometido un paciente. Validado en pacientes con multimorbilidad, ha mostrado una relación negativa con la calidad de vida y la autopercepción del estado de salud del paciente. Hasta el momento no disponemos de estudios que correlacionen formalmente la carga terapéutica del paciente con su adherencia, siendo ésta una línea futura de investigación.

1.6.4.2 CONOCIMIENTOS Y CREENCIAS SOBRE LA MEDICACIÓN

Además de la complejidad terapéutica, la polifarmacia puede influir negativamente en la adherencia al incrementar el riesgo de que el paciente no disponga de un conocimiento y creencias ajustadas sobre su farmacoterapia.

Son múltiples los estudios que han establecido una correlación entre la adherencia terapéutica y las creencias del paciente acerca de su farmacoterapia [15,101–103].

Las creencias del paciente acerca de su tratamiento parecen tener un mayor valor predictivo de la falta de adherencia que las propias variables demográficas, hasta el punto que aproximadamente el 20% de la variabilidad en la conducta de un paciente respecto a su tratamiento puede explicarse a través de su conocimiento y creencias acerca de su medicación [104,105].

Phatak *et al*. (2006) [105] investigaron la asociación entre las creencias de los pacientes sobre su farmacoterapia y su adherencia terapéutica, identificando una asociación positiva entre la falta de adherencia terapéutica y la percepción de sobre-prescripción y de padecer efectos secundarios relacionados con la medicación.

En la misma línea, Foot *et a*l. (2016) [103] a través de un metaanálisis de 94 estudios confirmaron la existencia de una asociación positiva entre adherencia terapéutica y la percepción de necesidad de una terapia por parte del paciente, siendo dicha asociación especialmente significativa en el caso de pacientes asmáticos, al contrario que en aquellos con patología cardiovascular. Opuestamente, los autores identificaron una asociación negativa entre adherencia terapéutica y la existencia de una preocupación o desconfianza del paciente sobre la idoneidad de su farmacoterapia.

De acuerdo con un estudio de metodología mixta cualitativa-cuantitativa que tuvo por objeto analizar las creencias y conductas de los pacientes crónicos en relación con la medicación, se observó que éstos priorizaban aquellos tratamientos que percibían que mejoraban su calidad de vida. Asimismo, tanto las creencias de los pacientes como la percepción de control de la enfermedad se encontraron entre los factores modificadores de la adherencia terapéutica más relevantes [19].

Entre las creencias que con mayor frecuencia podrían afectar a la adherencia se encontraban la percepción de dependencia farmacológica, la no individualización del tratamiento, y una concepción errónea de la naturaleza de la enfermedad. Asimismo, la percepción de control de la enfermedad fue uno de los factores motivadores de adherencia terapéutica.

En este mismo estudio, los pacientes adherentes mostraron entre otros elementos facilitadores de adherencia los siguientes: una mayor aceptación, motivación y confianza en su tratamiento; mejor estado de ánimo; mayor percepción de control de su enfermedad; mayor conocimiento de su tratamiento, y una percepción de que la atención sanitaria recibida había sido adecuada [19].

1.6.4.3 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN

En tercer lugar, la polifarmacia, y en especial, la polifarmacia inapropiada, pueden conducir a un aumento del riesgo de padecer EAM [106].

La prevalencia de pacientes crónicos que han padecido EAM es variable según la fuente consultada. Tangiisuran *et al.* (2012) [107] refirieron una incidencia del 13,2% en pacientes de 80 o más años que ingresaron en una unidad geriátrica de agudos. A su vez, Somers *et al.* (2010) [108] notificaron que el 12,7% de los ingresos en una unidad geriátrica de agudos eran por causa directa de EAM, y que existía un 8,2% adicional de pacientes en que los EAM era un motivo añadido en el ingreso hospitalario. Es decir, el 20.9% de los pacientes que ingresaron tuvieron algún tipo de relación con un EAM. En nuestro entorno, Sevilla-Sánchez *et al*. (2017) [106] identificaron en una población de pacientes con fragilidad avanzada una prevalencia de EAM del 24,68%, de los cuales un 8,5% estuvieron directamente relacionados con la hospitalización.

La probabilidad de padecer un EAM ha mostrado ser directamente proporcional al número de medicamentos crónicos prescritos [106,109–111], hasta el punto de observarse que la prescripción de 10 o más fármacos crónicos en pacientes con fragilidad avanzada puede asociarse a un incremento tres veces superior de padecer un EAM [106]. No obstante, la polifarmacia no es el único factor responsable de inducir eventos adversos relacionados con la medicación en poblaciones vulnerables. También existen otras características farmacológicas potencialmente modificables, como son la carga anticolinérgica y la complejidad terapéutica, que se identifican como factores de riesgo potenciales para la presencia de EAM [106].

La asociación entre polifarmacia y EAM adquiere especial relevancia si consideramos su potencial influencia en la adherencia terapéutica y concretamente, como determinante de inadecuada persistencia al tratamiento [112,113]. En este sentido, y de acuerdo con el estudio de Berhe *et al.* (2017), la experiencia de EAM en pacientes crónicos procedentes del entorno comunitario se ha relacionado con una disminución de la probabilidad de ser adherente a la medicación de aproximadamente el 50%. Este hecho es especialmente significativo teniendo en cuenta el carácter prevenible de la mayoría de los EAM [106].

1.6.4.4 BARRERAS ECONÓMICAS

En última instancia, la presencia de polifarmacia puede representar una barrera de naturaleza económica para el acceso del paciente a su medicación crónica [114]. Sinnot *et al*. (2013) [111] muestran como la introducción de copagos en la prestación farmacéutica de sistemas públicos de salud incrementa el riesgo de falta de adherencia. En nuestro entorno, Fernández-Ruiz *et al*. (2015) [110] describen la repercusión en la adherencia terapéutica del Real Decreto Ley 16/2012 que introdujo la necesidad del copago farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud, concluyendo que los pacientes crónicos y/o pensionistas representan dos de los grupos más afectados.

1.6.5 REPERCUSIONES CLÍNICAS Y ECONÓMICAS DE LA FALTA DE ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Son múltiples las poblaciones de pacientes crónicos en las que se ha demostrado cómo una falta de adherencia a la medicación conduce a peores resultados en salud. Por ejemplo, un mayor grado de adherencia al tratamiento antihipertensivo se ha correlacionado con un menor riesgo de padecer un evento cardiovascular mayor en pacientes que previamente han padecido un infarto agudo de miocardio [47]. En pacientes con insuficiencia cardiaca una peor adherencia se ha asociado con un riesgo aumentado de muerte o rehospitalización [117]. Una peor adherencia terapéutica también se ha relacionado con un mayor riesgo de hospitalización por cualquier causa en pacientes con hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes [49].

A su vez, en el paciente asmático o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una adherencia adecuada a la terapia inhalada se ha asociado con una mejora del control sintomático y de la función pulmonar [118].

Adicionalmente, la magnitud de la falta de adherencia terapéutica supone al mismo tiempo un impacto en la calidad y esperanza de vida de los pacientes crónicos. De este modo, una iniciación incompleta de la terapia para la prevención secundaria del síndrome coronario agudo puede conducir a una mayor mortalidad de causa cardiovascular [119].

Finalmente, la falta de adherencia terapéutica se ha relacionado con un importante incremento del consumo de recursos sanitarios, así como de los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad de los pacientes no adherentes [120–122]. Concretamente, se ha observado una clara correlación entre un menor grado de adherencia medida a través de la PDC o TPM, y un mayor consumo de recursos sanitarios [120].

En el caso concreto del paciente con multimorbilidad, un mayor grado de adherencia terapéutica implica una mayor calidad de vida. Por el contrario, una adherencia subóptima puede derivar en un aumento significativo de la vulnerabilidad [123].

1.6.6 MULTIMORBILIDAD, POLIFARMACIA Y ADHERENCIA. CONSIDERACIÓN FINAL

El paciente con multimorbilidad representa por su potencial fragilidad y frecuente exposición a polifarmacia una población especialmente vulnerable a la falta de adherencia terapéutica. Este hecho, ligado a la coexistencia de múltiples patologías crónicas y menor reserva cognitiva y funcional hacen de él una población especialmente vulnerable a las repercusiones clínicas de la falta de adherencia.

Por ello, la mejora de la adherencia en los pacientes con multimorbilidad representa un problema de salud cuyo abordaje ha de ser prioritario.

1.7 INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

"Aumentar la efectividad de las intervenciones de adherencia
podría tener un impacto mucho mayor en la salud de la población
que cualquier otra innovación terapéutica"
Haynes (2002) [124]

1.7.1 INTERVENCIONES EDUCATIVAS, CONDUCTUALES Y COMBINADAS

Han sido múltiples los esfuerzos destinados a diseñar e implementar intervenciones que aborden eficazmente la falta de adherencia en diversas poblaciones de pacientes crónicos, habiéndose obtenido hasta el momento resultados modestos [125–127].

Las intervenciones para mejorar la adherencia han sido tradicionalmente agrupadas de acuerdo con las categorías de Peterson *et al*. (2003) [128] en educativas, conductuales y combinadas. Las primeras tienen por objeto proporcionar información de forma individual o grupal; oral, escrita o audiovisual; para potenciar el conocimiento de los pacientes acerca de su condición clínica y farmacoterapia. Las intervenciones conductuales persiguen modificar o reforzar el comportamiento de los pacientes, empoderándolos con objeto de que sean partícipes de su propio cuidado. Algunos ejemplos de intervención conductual son la adaptación del plan terapéutico a las rutinas del paciente, la utilización de sistemas personalizados de dosificación o la entrevista motivacional. Las intervenciones combinadas son el resultado de aplicar simultáneamente acciones de carácter tanto educativo como conductual. No obstante, se han propuesto clasificaciones alternativas [129].

1.7.2 EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES EVALUADAS APLICABLES A PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD

De acuerdo con un resumen de revisiones sistemáticas de González-Bueno *et al*. (2016) [130], la eficacia global de diferentes intervenciones destinadas a mejorar la adherencia al tratamiento aplicables a pacientes crónicos complejos fue modesta, no observándose diferencias relevantes entre las intervenciones de naturaleza conductual, educativa o combinada.

Sin embargo, algunos componentes de estas intervenciones como el asesoramiento al paciente, las estrategias de simplificación posológica o la potenciación de la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente se mostraron potencialmente eficaces en este grupo poblacional (Tabla 7) [130].

Recientemente, Cross *et al.* (2020) han actualizado la evidencia previa a través de una revisión sistemática de ensayos clínicos que evaluaban intervenciones de mejora de la adherencia en pacientes crónicos polimedicados de edad avanzada [131]. Entre sus principales hallazgos destacamos la utilidad potencial de las intervenciones conductuales y combinadas en la mejora de la proporción de pacientes adherentes, no siendo así en el caso de las intervenciones de naturaleza exclusivamente educativa. En cuanto a la magnitud del beneficio en términos de la tasa de adherencia medida mediante registros de dispensación, este parece ser del 10,5% en el caso de las intervenciones conductuales y del 12,8% en el caso de las combinadas.

Tabla 7. Eficacia de las estrategias para mejorar la adherencia terapéutica aplicables a pacientes con multimorbilidad [130].

Referencia	Eficacia global de las estrategias incluidas	Eficacia de las intervenciones según taxonomía de Peterson *et al*. (2003) [128]	Eficacia de las intervenciones según la estrategia evaluada
Kripalani *et al*. (2007) [132]	20/37 (54%) estudios demostraron mejoras estadísticamente significativas en la adherencia.	6/10 (60%) estudios que ensayaban intervenciones conductuales demostraron mejoras estadísticamente significativas en la adherencia; 5/10 (50%) en el caso de las educativas y 8/15 (53%) para las combinadas.	3/3 (100%) estudios que incluyeron en la intervención ensayada una estrategia de simplificación posológica demostraron mejoras estadísticamente significativas en la adherencia; 3/4 (75%) incluyeron estrategias centradas en la potenciación de la comunicación (telefónica o presencial) entre el profesional sanitario y el paciente y; 6/12 (50%) instrucciones a los pacientes.
Haynes *et al*. (2008) [133]	37/78 (47%) estudios.	8/15 (53%) estudios ensayaban intervenciones conductuales eficaces; 6/11 (55%) educativas y 23/52 (44%) combinadas.	Simplificación posológica: 3/4 (75%); seguimiento telefónico: 6/8 (75%); adaptación del régimen posológico a los hábitos de vida del paciente: 2/3 (66%); asesoramiento acerca de la enfermedad principal, relevancia del tratamiento y de la adherencia: 9/19 (47%).
Williams *et al.* (2008) [134]	6/8 (75%) estudios.	6/8 (75%) estudios ensayaban intervenciones combinadas eficaces.	SPD: 1/1(100%); asesoramiento acerca de la enfermedad principal, relevancia del tratamiento y adherencia: 2/2(100%); potenciación de comunicación (telefónica) profesional sanitario y paciente: 4/5 (80%).
George *et al*. (2008) [125]	4/8 (50%) estudios.	4/8 (50%) estudios ensayaban intervenciones combinadas eficaces.	Simplificación posológica: 2/2 (100%); dispositivos recordatorios de toma de dosis (SMS, SPD con dispositivo de alarma, teléfonos móviles): 3/4 (75%); SPD: 2/3 (66%); asesoramiento acerca de la enfermedad principal, relevancia del tratamiento y de la adherencia: 4/8 (50%).

Referencia	Eficacia global de las estrategias incluidas	Eficacia de las intervenciones según taxonomía de Peterson *et al*. (2003) [128]	Eficacia de las intervenciones según la estrategia evaluada
Vervloet *et al*. (2012) [135]	7/13 (54%) estudios.	7/13 (50%) estudios ensayaban intervenciones combinadas eficaces.	Dispositivos recordatorios de toma de dosis (SMS, SPD con alarma, inhalador digital): 7/13 (54%).
Viswanathan *et al.* (2012) [136]	33/62 (53%) estudios.	5/15 (33%) estudios ensayaban intervenciones conductuales eficaces; 3/3 (100%) educativas y 25/44 (57%) combinadas.	Asesoramiento acerca de la enfermedad principal, relevancia del tratamiento y la adherencia: 3/3 (100%); educación para el autocuidado con terapia inhalada: 5/5 (100%); dispositivos recordatorios de toma de dosis (SMS): 2/2 (100%); manejo multidisciplinar (MAP, psiquiatra y farmacéutico): 5/9 (56%); potenciación de la comunicación (telefónica) entre profesional sanitario y paciente: 7/14 (50%)
Moullec *et al*. (2012) [137]	10/18 (56%) estudios.	Ningún estudio ensayaba intervenciones conductuales o educativas eficaces; 10/16 (63%) estudios ensayaban intervenciones combinadas eficaces.	Asesoramiento acerca de la enfermedad principal, relevancia del tratamiento y de la adherencia, educación para el autocuidado con terapia inhalada: 3/3 (100%); ídem + apoyo en la toma de decisiones: 4/8 (50%).
Molloy *et al.* (2012) [138]	8/16 (50%) estudios.	3/6 (50%) estudios ensayaban intervenciones conductuales eficaces; 5/10 (50%) combinadas.	Potenciación de la comunicación (presencial) entre el profesional sanitario y el paciente: 6/6 (100%).
Omran *et al*. (2012) [139]	5/8 (63%) estudios.	2/2 (100%) estudios ensayaban intervenciones conductuales eficaces; 3/6 (50%) combinadas.	Potenciación de la comunicación (presencial) entre el profesional sanitario y el paciente: 4/7 (57%); dispositivos recordatorios de toma de dosis (SMS, SPD con alarma); entrega de documentación escrita a los pacientes: 1/2 (50%).

MAP médico de atención primaria, *SMS* servicio de mensajes cortos, por sus siglas en inglés, *SPD* sistema personalizado de dosificación

1.7.3 PRINCIPALES LIMITACIONES DE LAS INTERVENCIONES EVALUADAS

La mayor parte de los estudios que evalúan la eficacia de intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica se centra en pacientes con patologías crónicas aisladas, con una mayor representación de aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), trastornos psiquiátricos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad o riesgo cardiovascular, hipertensión o diabetes [127]. Por tanto, estos estudios obvian el grueso de la población crónica mayor y más aún, aquellos subgrupos asociados con un mayor consumo de recursos sanitarios y peores resultados en salud, como son los pacientes con multimorbilidad y dentro de ellos, los pacientes con cronicidad compleja [53,55,56].

Otra de las limitaciones a destacar es la heterogeneidad de los métodos empleados habitualmente para medir la adherencia [29], siendo aplicados inespecíficamente a distintas etapas del proceso de toma de medicación [28] así como interpretados sus resultados de un modo dispar [20,27]. Con este motivo, desde ESPACOMP y a través de sus criterios EMERGE se ha propuesto un listado de 17 criterios de notificación (4 criterios mínimos o elementales, y 13 adicionales) a través de los cuales se pretende asegurar una adecuada conceptualización del proceso de adherencia, así como una correcta validez de los métodos empleados para su medida, su análisis y difusión [20]. Estos tienen un carácter transversal, siendo aplicables a toda investigación que aborde la adherencia terapéutica y compatibles con otros listados habitualmente empleados para el correcto desarrollo de estudios de investigación como son los listados CONSORT o STROBE para ensayos clínicos o estudios observacionales, respectivamente [140,141].

Tabla 8. Criterios ESPACOMP para estudios centrados en adherencia a la medicación: criterios mínimos de notificación [20].

Ítem	Recomendación
1a	**Fases de la adherencia a la medicación**: Indique la(s) fase(s) de adherencia a la medicación estudiada (es decir, iniciación, implementación y persistencia) y justifique, cuando sea posible, según la fase que se esté estudiando.
1b	**Definición operativa**: Proporcione una definición operativa precisa para cada fase de la adherencia a la medicación estudiada.
1c	**Medición**: Especifique los métodos para medir la adherencia a la medicación (por ejemplo, autoreferidos, registros de dispensación, determinaciones de fármaco en sangre o MEMS. Considere la idoneidad de cada método según la fase de la adherencia en la que esté siendo utilizado, detallando su validez y limitaciones potenciales.
1d	**Resultados**: Describa los resultados del análisis de un modo apropiado en función de la fase de la adherencia a la medicación que haya sido estudiada.

Asimismo, los estudios realizados hasta el momento tienen como característica habitual su falta de individualización, consecuencia de aplicar una misma intervención en grupos heterogéneos de pacientes, y por tanto, ignorando la existencia en cada individuo de déficits o barreras específicas de adherencia [12]. En este sentido, la información proporcionada por los métodos autoreferidos, al permitir identificar determinantes de adherencia en un paciente concreto, podría representar una estrategia adecuada de cara a la individualización de intervenciones [28].

Una última limitación a destacar de las intervenciones evaluadas hasta el momento, es su frecuente carácter unidisciplinar, siendo lideradas principalmente por farmacéuticos y en menor medida enfermeras [127]. Abordan por tanto el uso del medicamento desde una perspectiva parcelada [126]. La importancia de implementar intervenciones de carácter interdisciplinar ya ha sido enfatizada por diversos autores [126,142,143].

1.7.4 INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA. CONSIDERACIÓN FINAL

Podemos concluir como la evidencia acerca de intervenciones para mejorar la adherencia en pacientes crónicos es abundante no siendo así en el caso de aquella centrada en el paciente con multimorbilidad. En todo caso, se trata de una evidencia en su mayor parte no concluyente y con limitaciones evidentes, justificando la necesidad de enfoques disruptivos que conduzcan hacia un avance significativo en la materia.

1.8 ADHERENCIA Y ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

1.8.1 PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA

Entendemos como prescripción apropiada aquella referente a una medicación que tiene una indicación clara y basada en la evidencia, cuyos beneficios son superiores a sus riesgos, es bien tolerada en la mayoría de los pacientes, y coste-efectiva [144].

La frecuente exclusión de los pacientes mayores con multimorbilidad de los ensayos clínicos con medicamentos dificulta una prescripción adecuadamente informada en dicha población [145]. Esta circunstancia, junto con la mayor fragilidad del paciente mayor con multimorbilidad, su variabilidad farmacocinética y farmacodinámica, así como su frecuente exposición a polifarmacia, derivan en un mayor riesgo de exposición a prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI) [60,61,64,146].

Los conceptos de prescripción apropiada e inapropiada son dinámicos, al igual que lo es la trayectoria vital de las personas. Por tanto, medicamentos que anteriormente podrían haber sido considerados adecuados pueden ser *a posteriori* inadecuados.

Esta circunstancia puede deberse a la aparición de un nuevo diagnóstico o a la progresión de una condición crónica que condicione un cambio en el objetivo terapéutico del paciente. Esto implica que, dependiendo del paciente y de su contexto, todas las prescripciones pueden ser potencialmente adecuadas [147].

1.8.2 REPERCUSIONES DE LA PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA EN EL PACIENTE MAYOR

La PPI en el paciente crónico mayor tiene una relevancia significativa por su relación con peores resultados en salud, incluyendo entre otros, un riesgo aumentado de padecer acontecimientos adversos relacionados con la medicación, una mayor frecuentación sanitaria, y un aumento de la mortalidad [148–153].

En los pacientes de edad avanzada nos encontramos por tanto con una situación especialmente compleja en relación con su medicación. Esta situación es el resultado de dos realidades entrelazadas cuando se prescribe en pacientes de edad avanzada con multimorbilidad.

Por un lado, las recomendaciones de prescripción de la mayoría de las guías de práctica clínica proceden de la evidencia de estudios clínicos realizados en poblaciones de pacientes sin multimorbilidad. Por tanto, en las personas de edad avanzada con multimorbilidad se prescribe mayoritariamente a partir de una evidencia extrapolada desconociendo si la magnitud del beneficio de los medicamentos es equivalente al del resto de la población. Por otro lado, la mayor fragilidad de los pacientes mayores con multimorbilidad los hace más vulnerables a padecer un acontecimiento adverso relacionado dicha medicación [147].

1.8.3 ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN. HERRAMIENTAS DISPONIBLES

En consecuencia, la adecuación de la prescripción en personas de edad avanzada se ha convertido en una preocupación de alcance mundial, debido al aumento imparable de la polifarmacia en dicha población, así como a las dificultades crecientes para garantizar una prescripción adecuada para cada individuo [83,154,155].

Disponemos de diferentes herramientas que permiten adecuar la prescripción mediante la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas. Éstas han sido tradicionalmente agrupadas en criterios explícitos e implícitos [156].

1.8.3.1 CRITERIOS EXPLÍCITOS DE ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

Los criterios explícitos están basados en recomendaciones estándares en forma de listas cerradas o prefijadas de medicamentos. Son por tanto herramientas relativamente rápidas y sencillas de aplicar. Sin embargo, y a pesar de que se encuentran habitualmente dirigidas a grupos concretos de pacientes (en su mayoría, pacientes geriátricos), adolecen de una orientación centrada en la persona (Tabla 9).

Entre los criterios explícitos de empleo más extendido en la literatura se encuentran los criterios europeos *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment* (START) - *Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions* (STOPP) [157] y los recientemente actualizados criterios norteamericanos *AGS Beers Criteria*®, propuestos por la *American Geriatrics Society* [158].

Los criterios *AGS Beers Criteria*® tienen por objeto caracterizar la PPI en pacientes de edad avanzada en los distintos entornos asistenciales. Originalmente diseñados para detectar PPI en pacientes institucionalizados, han sido posteriormente modificados con objeto de facilitar su aplicación a otras poblaciones de pacientes crónicos. Elaborados y actualizados de acuerdo con una metodología Delphi, están constituidos por una serie de recomendaciones agrupadas del siguiente modo: i) medicamentos potencialmente inapropiados en la mayoría de las personas de edad avanzada; ii) medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes que padecen ciertas condiciones crónicas; iii) medicamentos que deben emplearse con precaución; iv) interacciones fármaco-fármaco de potencial relevancia clínica que deben evitarse y, v) medicamentos que deben evitarse o cuya pauta ha de ajustarse en pacientes con insuficiencia renal [158].

Tabla 9. Características de los principales criterios explícitos para la identificación de prescripciones potencialmente inapropiadas [156].

Nombre	Año de publicación (o actualización)	Lugar de publicación	Metodología Delphi	Población
TIME [159]	2020	Turquía	X	≥ 65 años
STOPPFall [160]	2020	Europa	x	≥ 65 años
Kim *et al*. [161]	2010	Corea del Sur	X	≥ 65 años
LESS-CHRON [162]	2017	España	X	≥ 65 años
STOPPFrail [163]	2017	Irlanda	X	N/E
Beers [158]	2019	Estados Unidos	X	≥ 65 años
STOPP/START [157]	2015	Reino Unido	X	≥ 65 años
EU(7)-PIM [164]	2015	Europa	X	≥ 65 años
EURO-FORTA [165]	2014	Alemania-Austria	X	≥ 65 años
Chang *et al*. [166]	2012	Taiwán	X	≥ 65 años
Mann *et al*. [167]	2012	Austria	X	≥ 65 años
Mimica Metanovic *et al*. [168]	2012	Croacia		≥ 65 años
PRISCUS [169]	2010	Alemania	X	≥ 65 años
NORGEP [170]	2009	Noruega	X	≥ 70 años
Basger *et al*. [171]	2008	Australia		≥ 65 años
Winit-Watjana *et al*. [172]	2008	Tailandia	X	N/E
Laroche *et al*. [173]	2007	Francia	X	≥ 75 años
HEDIS [174]	2006	Estados Unidos	X	≥ 65 años

N/E: No especificado. Adaptado de Lucchetti *et al*. 2017 [156]

Son múltiples los estudios que han reflejado la prevalencia de PPIs a través de los criterios *AGS Beers Criteria*® [175]. Se estima que aproximadamente el 69% de los pacientes geriátricos con multimorbilidad y polifarmacia procedentes del ámbito ambulatorio tienen al menos una PPI [176]. Dicho porcentaje se eleva hasta un 80% cuando se trata de pacientes que han padecido una hospitalización no programada [177]. Los estudios previos ponen de manifiesto una mayor sensibilidad de los criterios *AGS Beers Criteria*® respecto a los STOPP en la identificación de PPI en pacientes de edad avanzada.

Entre los resultados clínicos negativos que se han asociado con una mayor prevalencia de PPI de acuerdo a los criterios *AGS Beers Criteria*® destacamos una mayor frecuentación sanitaria y un mayor riesgo de deterioro funcional [178].

1.8.3.2 CRITERIOS IMPLÍCITOS DE ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

En cuanto a los criterios implícitos, basan sus recomendaciones en juicios clínicos dirigidos a un paciente concreto. Por ello, permiten una aproximación más fiel a un modelo de atención centrado en la persona que los criterios explícitos. Estos criterios evalúan la adecuación de la prescripción de acuerdo con el juicio clínico del profesional, generado tras valorar la información procedente de la literatura científica y aplicarla a un paciente concreto. Consecuentemente, son herramientas más complejas de emplear que los criterios explícitos, además de presentar una menor fiabilidad interprofesional.

Sin duda, el conjunto de criterios implícitos de uso más extendido en la práctica clínica es el *Medication Appropriateness Index* (MAI), constituido por un total de 10 preguntas (Cuadro de texto 7), que permiten valorar la idoneidad de la medicación prescrita. Dicha herramienta ha sido validada en pacientes crónicos mayores tanto en el entorno hospitalario como ambulatorio [179,180].

Cuadro de texto 7. Criterios implícitos de adecuación de la prescripción *Medication Appropriateness Index* (MAI).

¿Existe indicación para el medicamento?
¿Es el medicamento efectivo para esta enfermedad?
¿Es correcta la dosis utilizada?
¿Las instrucciones de uso son adecuadas?
¿La pauta de administración es práctica para el paciente?
¿Existen interacciones entre fármacos clínicamente significativas?
¿Existen interacciones fármaco-enfermedad clínicamente significativas?
¿Existe una duplicidad innecesaria con otro fármaco?
¿Es aceptable la duración del tratamiento?
¿Es este el medicamento más coste-efectivo comparado con otros con la misma eficacia?

En cuanto a la prevalencia de inadecuación de la prescripción según los criterios MAI en el ámbito comunitario, se ha observado que hasta un 99% de pacientes crónicos mayores polimedicados tiene al menos un criterio de inadecuación [181]. Un resultado próximo (94%) ha sido observado en el entorno español [176].

Entre los resultados clínicos negativos que se han asociado con una peor puntuación en el cuestionario MAI destacamos un mayor riesgo de frecuentación sanitaria (incluyendo visitas no programadas a urgencias u hospitalizaciones), una mayor incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la medicación, y una peor calidad de vida [182].

1.8.3.3 ESCALAS DE ESTIMACIÓN DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA

A las herramientas previas hay que sumar instrumentos adicionales que igualmente contribuyen a identificar prescripciones potencialmente inapropiadas y que no necesariamente están considerados entre los diferentes criterios explícitos antes mencionados. Es el caso de las escalas para el cálculo y evaluación de la carga anticolinérgica (Tabla 10).

Aproximadamente la mitad de la población de edad avanzada toma al menos un medicamento con propiedades anticolinérgicas [183]. Una elevada carga anticolinérgica, definida como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos, se ha relacionado con resultados clínicos negativos, incluyendo una mayor incidencia de caídas y *delirium* así́ como una progresión del deterioro funcional y cognitivo [184,185].

Entre todas las escalas para la valoración de la carga anticolinérgica destacamos la escala *Drug Burden Index* (DBI), por ser la única capaz de caracterizar la carga anticolinérgica y/o sedante de cada fármaco en función de la dosis diaria prescrita [186]. Además, la escala DBI parece presentar una mayor sensibilidad que el resto de escalas disponibles en la identificación de pacientes crónicos mayores en riesgo de experimentar EAM de naturaleza anticolinérgica [187]. La carga anticolinérgica de un medicamento es estimada de acuerdo con la fórmula siguiente: $\Sigma\ DBI = D/(D+\delta)$, donde D es la dosis prescrita para el paciente y δ es la dosis mínima recomendada para una indicación terapéutica concreta. De este modo, resultará para cada fármaco un valor comprendido entre 0 y 1. El DBI de un plan terapéutico será el resultado de la suma de los valores individuales correspondientes a cada uno de los fármacos con propiedades anticolinérgicas y/o sedantes prescritos.

Tabla 10. Características de las principales escalas de valoración de la carga anticolinérgica aplicables a pacientes con multimorbilidad.

Nombre	Año de publicación	Lugar de publicación	Rango de valoración de la escala (mín. – máx.)	Número de fármacos anticolinérgicos incluidos
Anticholinergic Load Scale (ALS) [188]	2011	Australia	4 puntos: 0 – 3	49
Anticholinergic Activity Scale (AAS) [189]	2010	Noruega	5 puntos: 0 – 4	99
Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACBS) [190]	2008	Estados Unidos	4 puntos: 0 – 3	88
Anticholinergic Risk Scale (ARS) [191]	2008	Estados Unidos	4 puntos: 0 – 3	49
Clinician-rated Anticholinergic Score (CRAS) [192]	2008	Estados Unidos	4 puntos: 0 – 3	60
Serum Anticholinergic Activity [193]	2008	Estados Unidos	5 puntos: 0 – 4	107
Drug Burden Index [186]	2009	Estados Unidos	Intervalo: 0 a <1	128
Anticholinergic Burden Classification (ABC) [194]	2006	Francia	4 puntos: 0 – 3	27
Anticholinergic Drug Scale (ADS) [195]	2006	Estados Unidos	4 puntos: 0 – 3	117

Adaptado de Villalba-Moreno *et al*. (2016) [196]

La validez de la escala DBI en la predicción del deterioro funcional en pacientes mayores se encuentra ampliamente respaldada. De este modo, una mayor puntuación en la escala DBI se relaciona con una menor funcionalidad, mayor fragilidad y peor calidad de vida, entre otros resultados clínicos negativos [197–199].

Actualmente, el empleo de escalas para la valoración de la carga anticolinérgica en el contexto de intervenciones clínicas de adecuación de la prescripción representa un campo de conocimiento insuficientemente explorado, y de interés creciente [200].

1.8.3.4 MODELO DE PRESCRIPCIÓN CENTRADO EN LA PERSONA

De un modo complementario a los diferentes criterios explícitos e implícitos o a las herramientas para la estimación de la carga anticolinérgica, disponemos de guías de sociedades científicas o gubernamentales que junto con listados de recomendaciones de prescripción y desprescripción patología-centrados ayudan a adecuar la prescripción en el paciente con multimorbilidad [83,84,201,202].

Sin embargo, el difícil manejo de todas las herramientas a nuestro alcance para la adecuación de la prescripción condiciona la necesidad de disponer de una herramienta o modelo que aglutine toda la información previa y permita su aplicación práctica en el entorno asistencial.

Es el caso de los modelos de práctica clínica que complementan el conocimiento previo con una valoración geriátrica integral [203]. De este modo, representan un recurso preferente para la armonización del balance beneficio-riesgo de cada medicamento con la situación clínica de cada individuo [204].

Dentro de este último grupo de herramientas se encuentra el Modelo de Prescripción Centrado en la Persona (PCP) (Figura 14), un modelo avanzado de revisión de la medicación [205] que permite adecuar la farmacoterapia de los pacientes con complejidad clínica a lo largo de tres etapas consecutivas (valoración centrada en la persona, en el diagnóstico y en el fármaco), que desembocan en una última consistente en la propuesta de un plan terapéutico integral consensuado con el paciente y/o cuidador [206].

Figura 16. Modelo de Prescripción Centrado en la Persona.

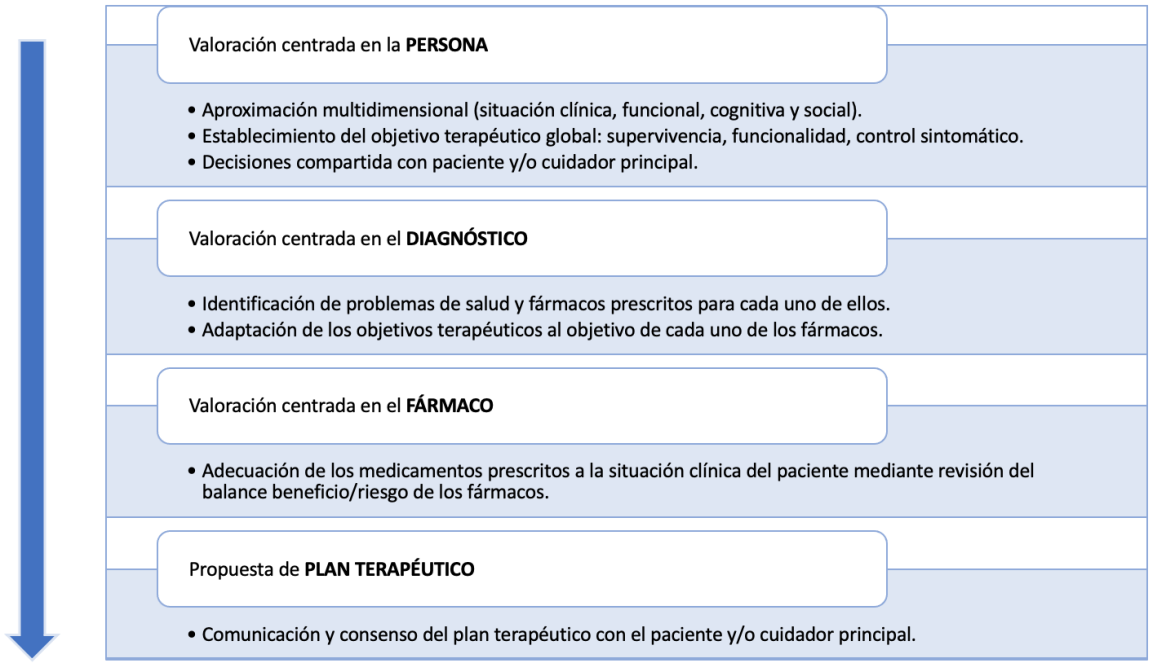


Imagen adaptada de Molist-Brunet *et al.*(2015) [206]

Su carácter interdisciplinar, derivado de la colaboración entre geriatras, farmacéuticos de hospital con perfil clínico, y enfermeras, representa un elemento necesario para poder abordar la adecuación de la prescripción desde una perspectiva integral y potenciadora de sinergias.

El Modelo PCP ha demostrado ser eficaz mejorando la adecuación de la farmacoterapia en diversas poblaciones de pacientes con multimorbilidad y en diferentes entornos asistenciales [206–208].

VALORACIÓN CENTRADA EN LA PERSONA

Permite determinar y consensuar el objetivo terapéutico global de cada paciente: prolongar su supervivencia, mantener o mejorar su funcionalidad, o bien priorizar el control de sus síntomas [209,210]. Para ello, requiere de una valoración geriátrica integral y/o la estimación del índice de fragilidad del paciente. De este modo, se establecerá el grado de evolución de su situación clínica, calidad de vida, estado funcional y cognitivo así como su esperanza de vida [211].

VALORACIÓN CENTRADA EN EL DIAGNÓSTICO

Se inicia con la identificación de los problemas de salud del paciente y su asociación con cada uno de los medicamentos prescritos. Éstos son clasificados según su objetivo terapéutico en preventivos (prevención primaria o secundaria), etiológicos o sintomáticos. La adecuación de la prescripción en esta etapa deriva de asegurar una coherencia entre el objetivo terapéutico global del paciente y la intensidad terapéutica con la que están siendo abordados cada uno de sus diagnósticos.

VALORACIÓN CENTRADA EN EL FÁRMACO

En ella se pondera el balance beneficio-riesgo de cada uno de los fármacos prescritos, de acuerdo con su perfil de efectos secundarios, disponibilidad de alternativas terapéuticas más adecuadas, interacción con otros medicamentos, y conveniencia según las características farmacocinéticas y farmacodinamias del paciente. La adecuación de la prescripción en esta etapa se nutre del conocimiento procedente de los diferentes criterios explícitos medicamento-centrados disponibles.

PROPUESTA DE UN PLAN TERAPÉUTICO INTEGRAL

En esta última etapa se consensua con el paciente y/o cuidadores un plan terapéutico individualizado, resultado del conjunto de decisiones adoptadas en las tres etapas previas.

1.8.4 ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN COMO ESTRATEGIA DE MEJORA DE LA ADHERENCIA

Debido a sus efectos potencialmente beneficiosos en la seguridad y complejidad del tratamiento, así como en el grado de conocimiento e implicación del paciente con su farmacoterapia, todos ellos determinantes de adherencia conocidos, la adecuación de la prescripción ha adquirido un interés creciente en el ámbito de la adherencia terapéutica. Hasta el punto de que hoy en día algunos autores postulan la adecuación de la prescripción como un elemento teóricamente crítico en toda intervención cuyo objetivo sea mejorar la adherencia terapéutica.

En este sentido, McMullen *et al*. (2015) [212] proponen lo que denominan “prescripción eficaz” (Cuadro de texto 8) como una de las principales herramientas centradas en el paciente necesarias para asegurar una adecuada adherencia a la medicación en los pacientes crónicos.

Cuadro de texto 8. Definición de prescripción eficaz (2015) [212].

Prescripción eficaz
Proceso mediante el cual un proveedor selecciona el mejor régimen terapéutico para lograr los objetivos clínicos y centrados en el paciente después de analizar la información compartida para la toma de decisiones. La prescripción eficaz también permite que el paciente comprenda cómo, cuándo y por qué debe tomarse cada medicamento.

En esta misma línea, Marengoni *et al*. (2016) [142] alcanzaron un consenso respecto a las intervenciones idóneas para mejorar la adherencia en pacientes crónicos mayores. Dentro de ellas incluyeron como uno de los elementos nucleares de toda estrategia la necesidad de adecuar de la prescripción.

Cuadro de texto 9. Estrategias para mejorar la adherencia en pacientes crónicos mayores. Consenso del *Senior Italia Federanziani Advisory Board* [142].

Valoración Geriátrica Integral
Optimización farmacoterapéutica (revisión de la medicación y de su posología)
Empleo de dispositivos de ayuda para la toma de medicación
Educación del paciente (y cuidadores, si procede) para potenciar su autonomía
Educación de los profesionales sanitarios
Evaluación de la adherencia
Integración de proveedores de salud para facilitar el acceso a la medicación

1.8.5 INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA. CONSIDERACIÓN FINAL

La adecuación de la prescripción permite por tanto incrementar la seguridad de la farmacoterapia al prevenir acontecimientos adversos y otros resultados negativos derivados de la medicación. Al mismo tiempo, y como consecuencia de la desprescripción de medicamentos potencialmente inapropiados, supone una herramienta útil para la disminución de la complejidad de la farmacoterapia. A su vez, la adecuación de la prescripción mediante un enfoque centrado en la persona representa una oportunidad de potenciar la educación y creencias del paciente en su farmacoterapia en el contexto de una toma de decisiones compartida. Por todo ello, la adecuación de la prescripción representa una estrategia potencialmente útil en la mejora de la adherencia. En consecuencia, es necesario evaluar su utilidad real en poblaciones de pacientes vulnerables y en el contexto de modelos de intervención integrables en la práctica clínica habitual.

1.9 JUSTIFICACIÓN

Las limitaciones de los estudios disponibles para mejorar la adherencia en pacientes crónicos y el interés creciente de la adecuación de la prescripción en este ámbito determinan la necesidad de diseñar y validar una estrategia innovadora que reúna los siguientes requisitos: i) adecuación de sus características a los pacientes no adherentes con multimorbilidad; ii) orientación centrada en la persona, asegurando la personalización del plan de cuidados a sus características, valores y preferencias, y iii) carácter interdisciplinar, que permita abordar la adecuación de la prescripción como una etapa nuclear del proceso. Estos requisitos deben complementarse con una adecuada medida e interpretación de la adherencia y sus diferentes componentes.

Partiendo de una evidencia científica eminentemente centrada en pacientes con patologías crónicas aisladas, primero debemos considerar la posibilidad de aplicar este conocimiento al paciente con multimorbilidad. Para ello y si procede, debemos seleccionar aquellas prácticas potencialmente adecuadas en función de la calidad de la evidencia en que se sustenten, su utilidad potencial en la población diana y, la factibilidad de su aplicación en la práctica clínica.

Una orientación centrada en la persona supone en el ámbito de la adherencia la necesidad de individualizar las intervenciones según los determinantes de adherencia identificados en cada paciente. Para ello, hemos de considerar el empleo de métodos autoreferidos como el cuestionario ARMS, dada su utilidad potencial en la valoración multidimensional de la adherencia en pacientes con multimorbilidad.

Finalmente, la adecuación de la prescripción mediante una aproximación centrada en la persona representa una estrategia prometedora en el abordaje de la adherencia terapéutica. Y es que antes de abordar la mejora de la adherencia terapéutica hemos de adecuar la prescripción a las necesidades de cada paciente. Entre los modelos de práctica clínica útiles en la mejora de la adecuación de la prescripción en pacientes con multimorbilidad destacamos el Modelo PCP. Inicialmente concebido para adecuar la prescripción, su utilidad potencial como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica no ha sido hasta el momento evaluada.

En base a lo anterior, consideramos necesario diseñar y evaluar el impacto de una nueva versión del Modelo PCP como estrategia para mejorar la adecuación de la prescripción y adherencia terapéutica en pacientes crónicos mayores con multimorbilidad.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

El diseño de una nueva versión del Modelo PCP basada en la incorporación de una valoración multidimensional de la adherencia realizada mediante el cuestionario ARMS adaptado transculturalmente al español e; intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en la población diana de acuerdo con la solidez de su evidencia, utilidad potencial y factibilidad de su aplicación en la práctica clínica; permite adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

La presente tesis ha tenido como objetivo principal diseñar una estrategia de optimización de la farmacoterapia en pacientes con multimorbilidad, analizando su impacto en la adecuación de la prescripción y adherencia terapéutica.

Los objetivos específicos han sido los siguientes:

- Realizar una traducción, adaptación transcultural y análisis de la comprensibilidad del cuestionario *Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS) en una muestra de pacientes no institucionalizados con multimorbilidad.
- Identificar mediante una revisión sistemática de la literatura intervenciones potencialmente adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.
- Seleccionar las intervenciones más adecuadas para mejorar la adherencia en pacientes con multimorbilidad de acuerdo con la solidez de su evidencia, utilidad potencial en la población diana y, factibilidad de su aplicación en la práctica clínica.
- Proponer a través de un caso clínico una nueva versión del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia que permita mejorar tanto la adecuación de la prescripción como la adherencia terapéutica.
- Incorporar a la valoración geriátrica integral una valoración cualitativa de la adherencia mediante el empleo de la versión española del cuestionario ARMS (ARMS-e).
- Integrar en las diferentes etapas del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.
- Analizar el impacto de la nueva versión del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona en la adecuación de la prescripción, y en la adherencia terapéutica a la medicación crónica ambulatoria, en una muestra de pacientes mayores con multimorbilidad, expuestos a polifarmacia e ingresados en un centro de atención intermedia.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

4. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

4.1 ESTUDIO 1. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

ESTUDIO 1

Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivo**

Realizar una traducción, adaptación transcultural y análisis de la comprensibilidad del cuestionario *Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS) en una muestra de pacientes no institucionalizados con multimorbilidad.

Aten Primaria. 2017;49(8):459–464

Atención Primaria

www.elsevier.es/ap

ORIGINAL

Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos☆

Javier González-Bueno[a,*], Elena Calvo-Cidoncha[b], Daniel Sevilla-Sánchez[a], Joan Espaulella-Panicot[c], Carles Codina-Jané[a,b] y Bernardo Santos-Ramos[d]

[a] *Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España*
[b] *Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, España*
[c] *Servicio de Geriatría, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España*
[d] *Servicio de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España*

Recibido el 26 de mayo de 2016; aceptado el 12 de noviembre de 2016
Disponible en Internet el 5 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE
Adherencia;
Paciente pluripatológico;
Cuestionario ARMS;
Traducción;
Adaptación transcultural

Resumen
Objetivo: Traducir y adaptar transculturalmente el cuestionario ARMS al español para medir la adherencia en pacientes pluripatológicos.
Diseño: Traducción, adaptación transcultural y análisis de la comprensibilidad mediante entrevistas cognitivas.
Emplazamiento: Hospital de segundo nivel.
Mediciones: 1) Traducción directa e inversa seguidas de una síntesis y adaptación transcultural mediante metodología cualitativa para garantizar la equivalencia conceptual, semántica y de contenido entre el cuestionario original y su versión española. 2) Análisis de la comprensibilidad de la versión española del cuestionario mediante entrevistas cognitivas en una muestra de pacientes pluripatológicos no institucionalizados.
Resultados: Se obtuvo la versión española del cuestionario ARMS (ARMS-e). La dificultad global de los traductores responsables de la traducción directa e inversa para encontrar una expresión conceptualmente equivalente entre los dos idiomas fue baja. El análisis de la comprensibilidad, realizado en una muestra aleatoria de 40 pacientes pluripatológicos no institucionalizados ingresados en un servicio de medicina interna de un hospital de segundo nivel, mostró una excelente comprensibilidad.
Conclusiones: El cuestionario ARMS-e es una versión adaptada al español del cuestionario ARMS que es adecuada para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. Su estructura facilita un abordaje multidimensional de la falta de adherencia permitiendo individualizar posibles intervenciones en función de las barreras detectadas en cada paciente.
© 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

☆ Presentado como comunicación oral en el VIII Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico, en Madrid (abril 2016).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: javigbueno@gmail.com (J. González-Bueno).

http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.11.008
0212-6567/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Adherence;
Multimorbidity;
ARMS scale;
Translation;
Cross-cultural adaptation

Spanish translation and cross-cultural adaptation of the ARMS-scale for measuring medication adherence in polypathological patients

Abstract
Aim: Translate the ARMS scale into Spanish ensuring cross-cultural equivalence for measuring medication adherence in polypathological patients.
Design: Translation, cross-cultural adaptation and pilot testing.
Location: Secondary hospital.
Measurements: (i) Forward and blind-back translations followed by cross-cultural adaptation through qualitative methodology to ensure conceptual, semantic and content equivalence between the original scale and the Spanish version. (ii) Pilot testing in non-institutionalized polypathological patients to assess the instrument for clarity.
Results: The Spanish version of the ARMS scale has been obtained. Overall scores from translators involved in forward and blind-back translations were consistent with a low difficulty for assuring conceptual equivalence between both languages. Pilot testing (cognitive debriefing) in a sample of 40 non-institutionalized polypathological patients admitted to an internal medicine department of a secondary hospital showed an excellent clarity.
Conclusions: The ARMS-e scale is a Spanish-adapted version of the ARMS scale, suitable for measuring adherence in polypathological patients. Its structure enables a multidimensional approach of the lack of adherence allowing the implementation of individualized interventions guided by the barriers detected in every patient.
© 2017 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El tratamiento farmacológico es un elemento clave en el manejo de las enfermedades crónicas. Su efectividad depende en gran medida de la adherencia al mismo[1], definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la magnitud con la que los pacientes siguen las instrucciones que se les proporcionan para los tratamientos prescritos[2].

La falta de adherencia a los tratamientos crónicos representa un problema prioritario dada su elevada prevalencia y su relación con un peor control de la enfermedad y un incremento de la morbimortalidad y del gasto sanitario[2-5].

Los pacientes pluripatológicos representan una subpoblación de pacientes crónicos especialmente vulnerable a las consecuencias de la falta de adherencia terapéutica, por su marcada fragilidad y elevado nivel de polimedicación[6].

Existe una amplia variedad de métodos directos e indirectos para medir la adherencia. Los cuestionarios de autocumplimiento son una de las herramientas más empleadas por su simplicidad y aplicabilidad[7]. Entre ellos, el cuestionario *Adherence to Refill and Medication Scale* (ARMS) es considerado el más adecuado para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos por la solidez de la evidencia que lo avala, su utilidad en estos pacientes y la factibilidad de su aplicación en condiciones de práctica clínica[8].

El cuestionario ARMS[9], validado en pacientes con bajo nivel de alfabetización, consta de 12 preguntas: 8 dirigidas a evaluar la capacidad del paciente para la adecuada administración de la medicación y 4 a la correcta recogida de la misma. Para cuantificar el grado de adherencia, se asigna un valor de 1 a 4 a cada una de las posibilidades de respuesta de acuerdo a una escala tipo Likert[10]: nunca (valor 1), algunas veces (valor 2), casi siempre (valor 3) o siempre (valor 4). Menores puntuaciones globales indican una mejor adherencia. Sin embargo, no se ha definido una puntuación como punto de corte para considerar a un paciente adherente o no. La propia estructura del cuestionario facilita un abordaje multidimensional de la falta de adherencia, permitiendo individualizar posibles intervenciones en función de las barreras detectadas en cada paciente.

La aplicación en nuestro entorno del cuestionario ARMS requiere su adaptación transcultural mediante un proceso de traducción y posterior adaptación a la cultura española. Este proceso tiene por objeto garantizar la equivalencia conceptual, semántica y de contenido entre el cuestionario original y su versión española[11].

El objetivo de este estudio es traducir y adaptar transculturalmente el cuestionario ARMS al español para medir la adherencia en pacientes pluripatológicos.

Material y métodos

Se empleó la metodología para la adaptación transcultural de cuestionarios de uso en investigación sanitaria propuesta por Sousa y Rojjanasrirat[11], coincidente con las directrices propuestas por la OMS[12]. Estas directrices contemplan la combinación de un método de traducción directa e inversa seguido de una síntesis y adaptación cultural mediante metodología cualitativa o grupo de discusión. Esta metodología permite garantizar una equivalencia semántica y no literal entre las preguntas del cuestionario original y su versión traducida. Finalmente, se recomienda un análisis de la comprensibilidad de la herramienta mediante entrevistas cognitivas en una muestra de la población diana.

Traducción directa e inversa

Un traductor español con dominio del idioma original del instrumento (inglés) realizó la traducción directa del

cuestionario ARMS del inglés al castellano. A continuación, un segundo traductor, ciego al cuestionario original, inglés nativo y con un dominio fluido del español, realizó la traducción inversa o retrotraducción. Ambos eran profesionales sanitarios con conocimientos en adherencia e independientes del equipo investigador. En ambos procesos colaboraron dos miembros del equipo investigador expertos en adherencia y con experiencia en procedimientos de traducción y adaptación transcultural de cuestionarios con objeto de asesorar a los traductores respecto a la metodología a aplicar.

Cada traductor valoró para cada pregunta del cuestionario la dificultad que había tenido en encontrar una expresión conceptualmente equivalente entre ambos idiomas mediante una escala visual analógica valorada del 0 al 10 considerada de menor a mayor dificultad.

Síntesis y adaptación

Se constituyó un panel de expertos integrado por los miembros del equipo investigador y un tercer traductor, español nativo y con dominio del inglés.

Clasificaron los ítems en función de la dificultad que habían tenido los dos primeros traductores en encontrar una expresión conceptualmente equivalente entre ambos idiomas (baja: 0-3, moderada: 4-6 y alta: $\geq$ 7). La dificultad se expresó para cada ítem del cuestionario como el promedio de las puntuaciones de ambos traductores. La correlación entre sus puntuaciones se analizó mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Se consideró necesaria la realización de una nueva traducción y retrotraducción de los ítems de alta dificultad.

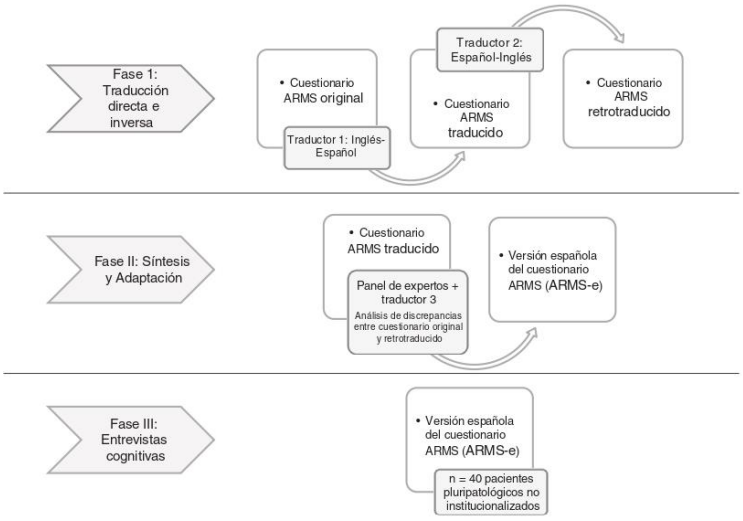
Finalmente, se comparó cada ítem de la versión original del cuestionario ARMS con los de la versión retrotraducida de acuerdo a su formato, redacción, estructura gramatical y similitud, con objeto de identificar posibles discrepancias. En caso de detectarse, el panel de expertos consensuó una expresión alternativa para el ítem de la versión traducida.

Evaluación de la comprensibilidad: entrevistas cognitivas

De acuerdo con la metodología propuesta por Sousa y Rojjanasrirat[11], se consideró adecuado realizar entrevistas cognitivas en una muestra de pacientes pluripatológicos no institucionalizados con objeto de confirmar la correcta comprensión de la versión española del cuestionario ARMS (ARMS-e). Mediante un procedimiento de muestreo aleatorio simple se seleccionó una muestra de 40 pacientes pluripatológicos no institucionalizados ingresados en un servicio de medicina interna de un hospital de segundo nivel durante el periodo de noviembre de 2015 a enero de 2016. Se caracterizó la muestra mediante variables demográficas, estado funcional (índice de Barthel) y estado cognitivo (cuestionario SPMSQ de Pfeiffer).

Los pacientes debían indicar el grado de comprensión del formato, de las instrucciones y de las preguntas del cuestionario ARMS-e mediante una escala dicotómica (compresión clara o confusa). A los pacientes que indicaron como confuso cualquier aspecto del cuestionario ARMS-e se les solicitó que propusieran una expresión alternativa. Se estableció como requisito de comprensibilidad para cada uno de los elementos del cuestionario una armonía inter-jueces $\geq$ 80% (variabilidad inter-observador < 20%).

El estudio fue realizado de acuerdo con lo establecido por la legislación española sobre protección de datos, así como con los requerimientos del comité de ética de la investigación del centro participante. Se solicitó el consentimiento informado de todos los sujetos participantes en el estudio.



Esquema general del estudio:

Resultados

Traducción y adaptación transcultural

La dificultad global de los traductores responsables de la traducción directa e inversa fue en ambos casos de 2,7 (desviación estándar [DE]: 1,5), correspondiente con una baja dificultad. De las 12 preguntas del cuestionario ARMS, 6 (50%) se asociaron con una traducción de dificultad baja y las otras 6 con una de dificultad moderada (50%).

No se observó una correlación estadísticamente significativa ($r = 0,475$, $p > 0,05$) entre las puntuaciones de los traductores para cada una de las preguntas del cuestionario, interpretándose una dificultad característica para cada idioma y traductor.

Tras el análisis de las discrepancias entre las versiones resultantes de la traducción directa e inversa se decidió utilizar en la versión del cuestionario adaptada al español algunas expresiones más acordes con nuestras características socioculturales. De este modo, las expresiones «*refill your medicines*» o «*to get prescriptions filled*» fueron traducidas como «recoger de la farmacia sus medicinas» o «recoger en la farmacia las medicinas que le han recetado», respectivamente.

La versión adaptada al español del cuestionario ARMS se muestra en la tabla 1.

Tabla 1 Cuestionario de Adherencia a la Recogida y Administración de la Medicación (ARMS-e)

Responda a las preguntas con una de las siguientes respuestas: Nunca, algunas veces, casi siempre o siempre.
1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas?[a]
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas?[a]
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado?[b]
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas?[b]
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico?[a]
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor?[a]
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal?[a]
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido?[a]
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)?[a]
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día?[a]
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero?[b]
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben?[b]

[a] Ítems relacionados con la administración de la medicación.
[b] Ítems relacionados con la recogida de la medicación.

Evaluación de la comprensibilidad: entrevistas cognitivas

Se utilizó una muestra de 40 pacientes pluripatológicos, con una edad media de 79,8 (DE: 10,4) años, siendo 29 (71%) de ellos varones. Las medianas de los índices de Barthel y Pfeiffer fueron de 80 (rango intercuartílico [RIQ]: 40-90) y 2 (RIQ: 1-4), respectivamente.

En todos los casos se cumplió el requisito de comprensibilidad preestablecido, siendo la variabilidad inter-observador del 7,5% para el ítem 5, del 2,5% para los ítems 1, 3, 10 y 12, y nula para las instrucciones, formato y el resto de preguntas del cuestionario.

Discusión

Se ha obtenido una versión adaptada al español del cuestionario ARMS (ARMS-e), adecuada para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos.

Aunque disponemos de múltiples cuestionarios para medir la adherencia en pacientes con enfermedades crónicas aisladas[13], la literatura es escasa cuando se trata de pacientes en los que se combinan múltiples patologías. La validación del cuestionario ARMS en pacientes polimedicados con multimorbilidad[9] y el posterior análisis de la comprensibilidad del ARMS-e en pacientes pluripatológicos permiten su mayor aplicabilidad a estas poblaciones respecto a otros cuestionarios, como los de Morisky-Green y de Haynes-Sackett, validados en pacientes con hipertensión arterial[14,15].

La alfabetización en salud se ha relacionado positivamente con la adherencia[16], siendo necesario disponer de cuestionarios adecuados a pacientes con un bajo nivel sociocultural. El cuestionario ARMS ha sido validado en pacientes con un bajo nivel de alfabetización, presentando una mayor correlación con la recogida de la medicación que el cuestionario de Morisky-Green. Además, el ARMS-e ha mostrado en nuestro estudio una excelente comprensibilidad. Por todo ello, consideramos adecuado su empleo en estas poblaciones en detrimento de otros cuestionarios de mayor complejidad, como el *Brief Medication Questionnaire* (BMQ)[17] o *The Medication Adherence Report Scale* (MARS)[18].

La falta de adherencia se caracteriza por un origen multifactorial, pudiendo distinguir entre una falta de adherencia primaria y secundaria o bien entre aquella de carácter voluntario o involuntario. Es por ello necesario un abordaje individualizado en función de las barreras detectadas en cada paciente[19,20]. La organización de las preguntas del cuestionario ARMS-e en dos subescalas relacionadas con la administración y recogida de la medicación facilita la correcta identificación de barreras y el establecimiento de estrategias individualizadas para la mejora de la adherencia.

La ausencia de consenso respecto a la metodología más adecuada para la adaptación transcultural de cuestionarios de uso en investigación sanitaria requiere la adaptación de las recomendaciones existentes a las características de cada cuestionario. En nuestro caso se empleó la metodología propuesta por Sousa y Rojjanasrirat[11], coincidente con las directrices propuestas por la OMS[12]. Esta metodología se combinó con la inclusión de criterios de clasificación de los ítems según la dificultad de su traducción, al igual que

en el trabajo de Mas Pons y Escribà Agüir[21]. Entre las fortalezas de esta metodología destacamos la colaboración de traductores independientes con diferente perfil profesional y la inclusión de una fase cualitativa basada en un grupo de discusión.

Por otra parte, y debido a la excelente comprensibilidad del cuestionario ARMS-e en la población diana, no se consideró necesaria la realización de un panel de expertos como etapa posterior y complementaria a la realización de las entrevistas cognitivas para confirmar la comprensibilidad del cuestionario, tal y como sugiere la metodología seguida[11].

Limitaciones

La realización de las entrevistas cognitivas en un único centro podría limitar su validez externa. No obstante, el empleo de unos criterios de elegibilidad explícitos[6,22] permite la adecuada identificación de la población y la reproducibilidad de los resultados. Los pacientes pluripatológicos suponen un 38,9% de las hospitalizaciones en servicios de medicina interna[23], con una media de dos hospitalizaciones por año[22]. Esta circunstancia ha facilitado un adecuado reclutamiento de la muestra en el entorno hospitalario. No obstante, consideramos fundamental la implicación de los profesionales sanitarios del ámbito de la atención primaria en el abordaje de la adherencia como eje de la atención y directriz del discurrir asistencial de estos pacientes[24].

Asimismo, la ausencia de una validación del cuestionario original en pacientes pluripatológicos, de acuerdo a los criterios de elegibilidad empleados en nuestro estudio [6,22], podría suponer una limitación en cuanto a su futura aplicación a los mismos. No obstante, su validación en pacientes polimedicados con multimorbilidad[9], su elección por un panel de expertos basado en metodología Delphi como el cuestionario más adecuado para medir la adherencia en pacientes pluripatológicos[8] y la excelente comprensibilidad del ARMS-e en esta población hacen razonable su empleo en tanto no disponemos de una validación formal.

Implicaciones para la práctica clínica y conclusión

El empleo del cuestionario ARMS-e en pacientes pluripatológicos debe ser el punto de partida para un análisis de las barreras detectadas en cada paciente y la posterior definición de estrategias individualizadas para la mejora de la adherencia. La aplicación de estas estrategias debe estar a su vez supeditada a su empleo en condiciones experimentales que permitan evaluar adecuadamente su eficacia.

El cuestionario ARMS-e es una versión adaptada al español del cuestionario ARMS, siendo un cuestionario adecuado para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. Su estructura facilita un abordaje multidimensional de la falta de adherencia, permitiendo la individualización de intervenciones en función de las barreras detectadas en cada paciente.

Lo conocido sobre el tema

- El cuestionario ARMS es considerado el más adecuado para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos por la solidez de la evidencia que lo avala, su utilidad en estos pacientes y la factibilidad de su aplicación en condiciones de práctica clínica.
- Su estructura facilita un abordaje multidimensional de la falta de adherencia, permitiendo individualizar posibles intervenciones en función de las barreras detectadas en cada paciente.

Qué aporta este estudio

- Se ha obtenido una versión adaptada al español del cuestionario ARMS (ARMS-e) que es adecuada para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos.

Financiación

El trabajo no ha tenido ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Traducción directa: Esperanza Palenzuela Prados, Servicio de Farmacia, Hospital Royal Infirmary, Edimburgo, Escocia.

Traducción inversa: Jessica Susan Naldrett Brophy, Centro de Salud Ronda Sur, Área Sanitaria La Serranía de Ronda, Málaga, España.

Síntesis y adaptación transcultural: Eva López Cabello, traductora independiente, Sevilla, España.

Entrevistas cognitivas: Paula García Rifà.

Bibliografía

1. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: A systematic review. Ann Intern Med. 2012;157:785–95.
2. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003 [consultado 28 Sep 2016]. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
3. Conn VS, Ruppar TM, Enriquez M, Cooper PS. Patient-centered outcomes of medication adherence interventions: Systematic review and meta-analysis. Value Health. 2016;19:277–85.
4. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006;333:15.
5. Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg JM, Gray A, Levy P, Sciattella P, et al. Cost of poor adherence to

anti-hypertensive therapy in five European countries. Eur J Health Econ. 2015;16:65–72.
6. Ollero Baturone M. (coordinador), Álvarez Tello M, Bosco Barón F, Bernabéu Wittel M, Codina Lanaspa A, Fernández Moyano A, et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico. 2.ª ed. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía, 2007. [consultado 28 Sep 2015]. Disponible en: http://www.opimec.org/media/files/PAI_Pluripatologico_2007.pdf
7. Giardini A, Martin MT, Cahir C, Lehane E, Menditto E, Strano M, et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. Aging Clin Exp Res. 2016;28:371–81.
8. Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marín Gil R, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. Eur J Intern Med. 2012;23:506–12.
9. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. Value Health. 2009;12:118–23.
10. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. Archives of Psychology. 1932;22:1–55.
11. Sousa VD, Rojjanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: A clear and user-friendly guideline. J Eval Clin Pract. 2011;17:268–74.
12. World Health Organization. Official WHO process of translation and adaptation of research instruments. 2016 [consultado 28 Sep 2016]. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/
13. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten Primaria. 2008;40:413–7.
14. Val Jiménez A, Amorós Ballestero G, Martínez P, Fernández ML, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. Aten Primaria. 1992;10:767–70.
15. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor PW, Roberts RS, et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. Lancet. 1975;1:1205–7.
16. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. Patient Educ Couns. 2016;99:1079–86.
17. Starsvad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. Patient Educ Couns. 1999;37:113–24.
18. Thompson K, Kulkarni J, Segejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. Schizophr Res. 2000;42:241–7.
19. Rosenbaum L. Beyond belief — How people feel about taking medications for heart disease. N Engl J Med. 2015;372:183–7.
20. Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. JAMA. 2013;310:2611–2.
21. Mas Pons RM, Escribà Agüir VE. La versión castellana de la escala «The Nursing Stress Scale». Proceso de adaptación transcultural. Rev Esp Salud Pública. 1998;72:529–38.
22. Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, Barón-Franco B, Fuertes A, Murcia-Zaragoza J, et al. Development of a new predictive model for polypathological patients. The PROFUND index. Eur J Intern Med. 2011;22:311–7.
23. Ramírez-Duque N, Ollero-Baturone M, Bernabeu-Wittel M, Rincón-Gómez M, Ortiz-Camuñez MA, García-Morillo S. Clinical, functional, mental and sociofamiliar features in pluripathological patients. One-year prospective study in Primary Health Care. Rev Clin Esp. 2008;208:4–11.
24. Martín Lesende I. Abordaje integral del paciente pluripatológico en atención primaria. Tendencia necesitada de hechos. Aten Primaria. 2013;45:181–3.

4.2 ESTUDIO 2. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

ESTUDIO 2

Selección de intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivos**

- Identificar mediante una revisión sistemática de la literatura intervenciones potencialmente adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.
- Seleccionar las intervenciones más adecuadas para mejorar la adherencia en pacientes con multimorbilidad de acuerdo con la solidez de su evidencia, utilidad potencial en la población diana y, factibilidad de su aplicación en la práctica clínica.

- **Resumen del estudio (Traducido al castellano)**

- **Objetivo:** Seleccionar intervenciones destinadas a mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad mediante una metodología estandarizada.

- **Metodología:** Se empleó una metodología de consenso Delphi modificada. Se identificaron aquellas intervenciones que habían demostrado ser eficaces mejorando la adherencia en pacientes con multimorbilidad o poblaciones con características similares mediante una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination* y *Web of Science*. Once expertos en adherencia terapéutica y/o paciente crónico puntuaron la adecuación de las intervenciones identificadas mediante la búsqueda sistemática de acuerdo con tres criterios: fortaleza de la evidencia que respaldaba cada intervención, utilidad potencial en pacientes con multimorbilidad y, factibilidad de su aplicación en la práctica clínica. Las intervenciones finalmente seleccionadas lo fueron en base a su adecuación y acuerdo entre expertos siguiendo los criterios de la metodología Delphi modificada.

- **Resultados:** Se identificaron un total de 566 artículos de los cuales fueron incluidas un total de 9 revisiones sistemáticas. Treinta y tres intervenciones fueron propuestas para su evaluación por el panel de expertos. Se alcanzó el consenso respecto a 16 intervenciones tras dos rondas Delphi. Cinco intervenciones fueron categorizadas como educativas, seis como conductuales y cinco se relacionaron con otros aspectos de interés.

- **Conclusiones:** Las intervenciones seleccionadas de acuerdo con una metodología rigurosa y estandarizada podrían ser implementadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on October 2, 2017 - Published by group.bmj.com

Original article

Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity

Javier González-Bueno,[1] Elena Calvo-Cidoncha,[2] María Dolores Nieto-Martín,[3] Concepción Pérez-Guerrero,[4] Manuel Ollero-Baturone,[3] Bernardo Santos-Ramos[5]

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-001240).

[1]Pharmacy Department, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona, Spain
[2]Pharmacy Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain
[3]Internal Medicine Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain
[4]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Sevilla, Spain
[5]Pharmacy Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

Correspondence to
Javier González-Bueno, Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic. Carrer de Francesc Pla el Vigatà 1, 08500 Vic, Barcelona, España, Spain; javigbueno@gmail.com

Received 17 February 2017
Revised 24 July 2017
Accepted 15 August 2017

EAHP Statement 4: Clinical Pharmacy Services.

ABSTRACT

Objectives To select interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity by means of a standardised methodology.

Methods A modified Delphi methodology was used to reach consensus. Interventions that had demonstrated their efficacy in improving medication adherence in patients with multimorbidity or in similar populations were identified from a literature search of several databases (PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination, and Web of Science). 11 experts in medication adherence and/or chronic disease scored the selected interventions for appropriateness according to three criteria: strength of the evidence that supported each intervention, usefulness in patients with multimorbidity, and feasibility of implementation in clinical practice. The final set of interventions was selected according to appropriateness and agreement based on the Delphi methodology.

Results 566 articles were retrieved in the literature search. Nine systematic reviews were included. 33 interventions were initially selected for evaluation by the panellists. Consensus after two Delphi rounds was reached on 16 interventions. Five interventions were categorized as educational, six as behavioural and five were related to other aspects of interest.

Conclusions The interventions selected following a comprehensive and standardized methodology, could be used to improve medication adherence in patients with multimorbidity.

INTRODUCTION

Pharmacological treatment is a key component in managing chronic disease. Its effectiveness, to a great extent, depends on medication adherence,[1] defined as the extent to which a patient continues the agreed-upon mode of treatment under limited supervision.[2] Lack of adherence to chronic treatment is of great concern due to its high prevalence and its association with poor disease control, and increased morbidity, mortality and health expenditure.[3 4]

Adherence rates vary greatly among different studies.[5] Medication adherence is usually highest for short-term treatment and at the beginning of therapy. However, rates decrease with time, resulting in problems during long-term treatment.[6] Lack of adherence is multifactorial in origin and related to the patient, their pharmacotherapy and the associated health professionals. Interventions need to be designed or adapted to improve medication adherence in accordance with the patient's characteristics.[7]

Much literature has been produced on the efficacy of different interventions aimed at improving medication adherence.[8] Nevertheless, the exclusion of patients with multiple chronic conditions from clinical trials has been well documented and limits the external validity of clinical trials for these patients.[9] Such trials may have included patients with multiple chronic conditions, but they are not identified clearly because interventions focus on a single condition, making the interventions of less interest to patients with multiple conditions. Consequently, numerous gaps remain in our knowledge concerning interventions to reduce non-adherence in patients with multimorbidity.

In the absence of consistent research evidence, expert consensus is a useful and appropriate resource. The Delphi method is recognised as useful in dealing with complex topics where clear evidence is lacking and the subjective judgements of experts could be of value.[10] This method combines the best available scientific evidence with the collective judgement of experts to yield a statement regarding the appropriateness of performing a procedure.[11]

The aim of this work is to select interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity by means of a standardised methodology.

METHODS

The study was performed between September 2013 and December 2014, using a modified Delphi method.[11]

In brief, the first step consists of identifying a list of clinical scenarios which are subsequently assessed individually and anonymously by an expert panel in two successive rounds. The experts' responses are processed to identify which aspects the group agrees on. In our case, the scenarios consisted of possible interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity.

Literature review and development of scenarios

To identify the interventions, a literature search was performed without date restriction in the following databases (September 2013): PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination (CRD) and Web of Science (WoS).[12] The literature review was performed in accordance with the PRISMA statement.[13] Articles were included if they assessed the efficacy of interventions to improve medication adherence in comparison with the usual clinical practice or other interventions. The study population had to be patients with multimorbidity, polymedicated

To cite: González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, *et al*. *Eur J Hosp Pharm* Published Online First: [*please include* Day Month Year]. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001240.

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on October 2, 2017 - Published by group.bmj.com

patients or those with conditions usually present in patients with multimorbidity (conditions associated with end-organ damage or chronic conditions with high morbidity and/or mortality and/or the potential to become unstable).[14] The search was restricted to systematic reviews of randomised clinical trials published in English or Spanish.

After removing duplicate articles, two independent reviewers assessed eligibility based on the title and abstract, reviewing the whole text if there was any doubt. In case of discrepancies between the two reviewers, a third researcher was consulted.

After the selection of studies, two reviewers independently extracted and tabulated outcome data using a pre-designed form, with an adjudicator resolving any disagreements. Extracted data included the characteristics of studied populations and the interventions that showed a statistically significant benefit in adherence rate. Both researchers assessed the risk of bias of systematic reviews included using the AMSTAR scale.[15] This instrument comprises 11 concise criterion items. Each item is given a score of 1 if the specific criterion is met, or a score of 0 if the criterion is not met, is unclear or is not applicable. An overall score of review quality is then calculated: a score of 8–11 indicates high quality, 4–7 medium quality, and 0–3 low quality.

Finally, the selected interventions were grouped according to the Peterson *et al* classification which categorises interventions as educational or behavioural.[16] The remaining interventions were included in a third group related to other aspects of interest. This list of interventions selected after the literature review was the basic working document used in the panel process.

Selection of expert panel

The panel of experts consisted of 11 members from five Spanish regions whose characteristics are shown in table 1 (see also Acknowledgements). The experts were recruited by telephone and email. They were informed about the aim of the study, the estimated workload and the schedule. A written agreement was requested from recruited panellists.

Expert panel evaluations

The experts participated in two consecutive rounds. For the first round, panellists received by mail, along with the rating forms, the following documents: the literature review, list of scenarios, definitions of terms, and instructions for rating. In addition, panellists were encouraged to add to this initial list of scenarios others based on their own experience.

Table 1 Characteristics of the expert panel (n=11)

Characteristics	n (%)
Sex	
Male	6 (54.5)
Female	5 (45.5)
Experience and knowledge profile	
Medication adherence	5 (45.5)
Chronic patients	5 (45.5)
Both	1 (9.0)
Profession	
Physician	6 (54.5)
Pharmacist	5 (45.5)
Work setting	
Hospital	7 (63.6)
Primary care	4 (36.4)

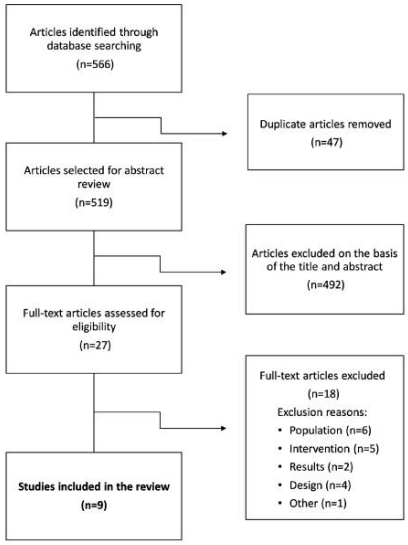


Figure 1 Flow diagram of the study selection process.

For every scenario, panellists were asked to rate the appropriateness from 1 to 9 (1 inappropriate; 9 appropriate) of the following three criteria: strength of the evidence that supported each intervention, usefulness in patients with multimorbidity, and feasibility of its application in clinical practice.

The results obtained were statistically analysed. The median and IQR were both calculated, as well as the level of agreement reached between panellists for each scenario. According to a modified Delphi method, each of the three criteria evaluated for each scenario (strength of the evidence, usefulness and feasibility) were classified as appropriate, inappropriate or uncertain. The operational definitions of levels of appropriateness are shown in the online supplementary material. The scenarios in which the three criteria were categorised as appropriate were selected.

In the second round, experts were asked to re-evaluate the appropriateness of the scenarios for which consensus had not been achieved in the first round. For each scenario they received the median and the IQR of all the experts' first-round ratings for each criterion, together with their own specific ratings. They were also provided with the comments and/or suggestions made anonymously during the first round by all the experts. Based on this information, experts could reconsider their scores from the first round. The results obtained from the second round were analysed and classified as in the first round.

RESULTS

Review of information and selection of indications

The literature review[12] included a total of 566 articles, from which nine systematic reviews were selected.[1 17–24] Figure 1

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on October 2, 2017 - Published by group.bmj.com

Table 2 Characteristics of included systematic reviews

Article	Publication date	Number and design of included studies	Type of intervention	AMSTAR criteria
Kripalani *et al*[20]	2007	37 RCT	10 (27%) behavioural 12 (32%) educational 15 (41%) other	Medium quality
Haynes *et al*[18]	2008	78 RCT	15 (19%) behavioural 11 (14%) educational 52 (67%) other	High quality
Williams *et al*[1]	2008	8 RCT	8 (100%) other	Medium quality
George *et al*[19]	2008	8 RCT	8 (100%) other	Medium quality
Vervloet *et al*[21]	2012	13 RCT	13 (100%) other	High quality
Viswanathan *et al*[17]	2012	62 RCT	15 (24%) behavioural 3 (5%) educational 44 (71%) other	Medium quality
Moullec *et al*[22]	2012	18 RCT	1 (6%) behavioural 1 (6%) educational 16 (88%) other	Medium quality
Molloy *et al*[23]	2012	16 RCT	6 (38%) behavioural 10 (62%) other	Medium quality
Omran *et al*[24]	2012	8 RCT	2 (25%) behavioural 6 (75%) other	Medium quality

RCT, randomised clinical trial.

shows the flow diagram for the selection of articles. The main characteristics of the included systematic reviews are shown in table 2. None of the systematic reviews selected were specifically focused on patients with multimorbidity but considered patients with multiple chronic conditions,[1 17] polymedicated patients[1 18 19] or patients with chronic conditions commonly associated with multimorbidity.[1 17 18 20–24]

According to the AMSTAR scale,[15] two reviews were rated as high quality[18 21] and seven were categorised as moderate quality.[1 17 19 20 22–24] The overall score of each systematic review ranged from 5 to 9 (out of 11) with a mean value of 6.2. The AMSTAR items with the highest compliance rate were: adequate description of the included studies (nine out of nine systematic reviews),[1 17–24] comprehensive literature search (eight systematic reviews)[1 17–22 24] and appropriate methodology to combine findings (seven systematic reviews).[1 17 20–24] In contrast, a lower compliance rate was observed for the following items: conflict of interest statement (two systematic reviews)[18 21] or likelihood of publication bias assessed (no systematic reviews).

Based on the literature review, 33 interventions aimed at improving adherence were identified. According to the Peterson *et al* classification,[16] 10 interventions were categorised as educational and nine as behavioural. Fourteen interventions included other aspects of interest. These interventions were organised in 33 scenarios and included in the first Delphi survey.

Results of the evaluation rounds

Figure 2 is a flowchart of the process used to identify the final interventions aimed at improving adherence in patients with multimorbidity. Table 3 summarises the results obtained for each scenario in the two evaluation rounds.

The response rate among panellists was 100% for both rounds. In the first round, the panellists reached agreement on the three criteria evaluated for eight of the 33 interventions assessed. Three of the eight interventions were educational, three behavioural and two included other aspects of interest. As the rest were categorised as uncertain or inappropriate regarding at least one of the three criteria evaluated, they were re-evaluated in the second round. Consensus was reached on eight additional interventions in the second round.

The final set included 16 interventions organised as follows: five educational interventions, six behavioural interventions and five interventions including other aspects of interest. Table 4 shows the 16 interventions considered by consensus suitable for improving medication adherence in patients with multimorbidity.

DISCUSSION

Sixteen interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity were identified using a standardised methodology. Five interventions were categorised as educational, six as behavioural and five included other aspects of interest.

To the best of our knowledge, this is the first study to use Delphi methodology to identify interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. The Delphi method has been used before to develop consensus-based solutions for medication adherence but focused on the general population.[25] Despite differences in terms of population between our study and that of Clyne *et al*,[25] both highlight the importance of improving patient education. According to Bosworth *et al*, interventions such as motivational interviewing, counselling and shared decision-making are required in order to make this change happen.[26]

On the other hand, our results indicate that it is necessary improve both patient knowledge and caregiver education. These results are consistent with previous studies that demonstrated the importance of caregivers in improving medication adherence in patients with chronic conditions.[27]

Regimen complexity has been associated with adverse drug events, non-adherence and hospital readmission. More recently, medication regimen complexity has also been identified as an overall predictor of all-cause mortality.[28] Consequently, behavioural interventions aimed at reducing and managing medication complexity should be highlighted.

According to the panellists, enhancing communication between the patient and health professionals is another

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on October 2, 2017 - Published by group.bmj.com

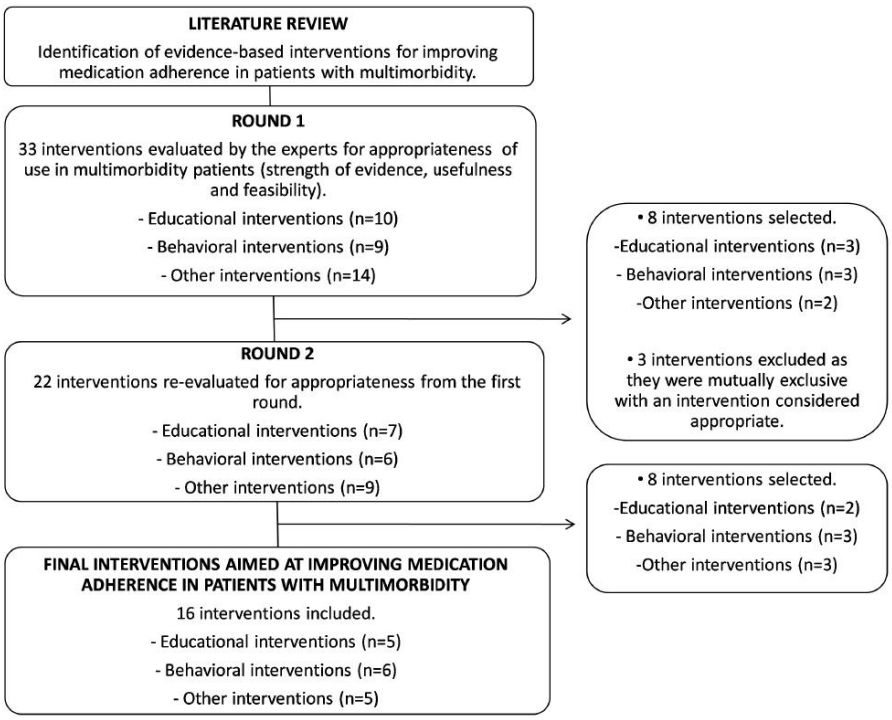


Figure 2 Flow diagram for the process used to identify the interventions aimed at improving adherence in patients with multimorbidity.

behavioural approach that should be adopted. A similar conclusion was reached in other studies.[29]

Either way, due to the lack of adherence observed in long-term treatment,[6] our results show that an initial intervention should be followed by a reinforcement intervention. Another key point is that interventions to support medication adherence may be multi-faceted, as also pointed out by other studies.[7 8 25]

Other research[8] in this area describes complex adherence interventions which are difficult to put into practice. However, our study only includes interventions judged feasible to implement in clinical practice. In addition, as there are discrepancies in the Delphi literature for establishing consensus, more stringent criteria have been adopted in order to select the most useful interventions. In this way, only interventions in which the three criteria evaluated (evidence, usefulness and feasibility) were categorised as appropriate were selected.

There are several limitations to the current study. The Delphi method is a rigorous technique very suitable for achieving consensus in areas of uncertainty. It is quite frequently used for topics, such as medication adherence, where multiple stakeholder groups are potentially involved.[11] However, like most research techniques, the Delphi method also has disadvantages.[10] In modified Delphi designs, the initial list of scenarios is based on a review of the relevant literature and so may be limited by the researcher. However, our panel members were asked to add other scenarios to the initial list. Bias may also occur depending on how the questions are formulated or who is invited to participate in the panel.

This study does not indicate how to combine interventions for the best result or if one intervention is more effective than another. However, the list of selected interventions should be customizable according to the objectives and the resources at each specific setting or institution.

Although patients with multimorbidity are strictly characterised by Bernabeu *et al*,[14] the lack of a MeSH term for multimorbidity is another limitation. For this reason, we used broad search terms. To ensure that no potentially eligible papers were missed, the authors involved in the review were experts in the discipline of multimorbidity (JG-B, MDN-M, MCP-G, MO-B).

Finally, a multidisciplinary expert panel was recruited in an effort to reflect different views. However, patients or caregivers were not included on the panel. In addition, all panellists were from Spain, so the final list of interventions may not adequately reflect the full range of situations.

Once the interventions aimed at improving adherence in patients with multimorbidity have been selected, it is necessary to demonstrate their effectiveness. Therefore, future research could include a randomised clinical trial examining the efficacy of the selected interventions for promoting adherence in the studied population.

Medication adherence is a key element in achieving therapeutic goals in patients with chronic conditions,[30] especially

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on October 2, 2017 - Published by group.bmj.com

Table 3 Summary of the results obtained for the scenarios evaluated in the two evaluation rounds

			Appropriateness*					
			Round 1			Round 2		
	Scenarios	Interventions	Strength of evidence	Usefulness	Feasibility	Strength of evidence	Usefulness	Feasibility
Educational interventions	1	Individual sessions with the patient and the main caregiver	U	A	A	A	A	A
	2	Group sessions with patients with the same primary condition	U	U	I	U	A	I
	3	A pharmacist holds educational sessions	U	A	U	U	A	U
	4	A physician, pharmacist or nurse holds educational sessions†	A	A	A	–	–	–
	5	Other relatives besides the main caregiver attend educational sessions	U	A	A	U	A	A
	6	Information about the importance of medication adherence to achieve the desired therapeutic goals is given to the patient and the main caregiver†	A	A	A	–	–	–
	7	Information about the therapeutic indication of every prescribed drug is given to the patient and the main caregiver†	A	A	A	–	–	–
	8	Information about potential medication-related problems as well as instructions for their prevention and/or detection is given to the patient and the main caregiver	U	A	U	A	A	A
	9	The duration of educational sessions is less than 30 min	U	A	U	U	A	A
	10	The duration of educational sessions is from 30 to 60 min	U	U	I	U	U	I
Behavioural interventions	11	Strategies to simplify the regimen†	A	A	A	–	–	–
	12	Strategies for tailoring treatment to the patient's lifestyle†	A	A	A	–	–	–
	13	Delivery of personalised dosage systems†	A	A	A	–	–	–
	14	Self-reported adherence using a medication chart to check off administered doses	U	U	U	U	A	U
	15	Medication chart providing valuable information about patient pharmacotherapy	U	A	A	A	A	A
	16	Providing the patient or main caregiver with a way to communicate with a health professional (reactive contact)	U	A	U	A	A	A
	17	Providing the health professional with a way to communicate with the patient or main caregiver (proactive contact)	U	A	U	A	A	A
	18	Use of smartphone medication adherence apps	U	A	U	U	A	U
	19	Use of electronic reminders	U	A	U	U	A	U
Other interventions	20	Educational interventions exclusively	U	U	A	U	U	A
	21	Behavioural interventions exclusively	U	U	U	U	U	U
	22	Combined educational and behavioural interventions	A	A	U	A	A	A
	23	Interventions systematically applied in the same way in all patients	U	U	A	U	A	A
	24	Interventions adapted to each patient's needs according to medication adherence barriers†	A	A	A	–	–	–
	25	Interventions applied exclusively on hospital discharge‡	U	U	A	–	–	–
	26	An initial intervention at hospital discharge followed by a reinforcement intervention†	A	A	A	–	–	–
	27	Reinforcement intervention performed in person or by telephone.	U	A	A	A	A	A
	28	The reinforcement intervention is performed in person§	U	A	U	–	–	–
	29	The reinforcement intervention is performed by telephone§	U	A	A	–	–	–
	30	The reinforcement intervention is performed no later than 3 months after hospital discharge	U	A	A	U	A	A
	31	The reinforcement intervention is performed between 3 and 6 months after hospital discharge	U	U	A	U	A	A
	32	The reinforcement intervention is performed simultaneously with a medical consultation regardless of the time elapsed since hospital discharge	U	A	A	A	A	A
	33	The smartphone adherence apps are developed by non-profit entities¶	U	A	U	A	A	A

*A, appropriate; I, inappropriate; U, uncertain.
†Scenarios not re-evaluated in the second round because they were considered appropriate by consensus in the first round.
‡Excluded after the first round as indication 26 was considered appropriate and they are mutually exclusive.
§Excluded after the first round as indication 27 was considered appropriate and they are mutually exclusive.
¶Excluded after the second round as the use of electronic devices was not considered appropriate (indications 18 and 19).

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on October 2, 2017 - Published by group.bmj.com

Table 4 Interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity

Interventions	
Educational interventions	- Individual sessions with the patient and the main caregiver - A physician, pharmacist or nurse holds educational sessions - Information about the importance of medication adherence to achieve the desired therapeutic goals is given to the patient and the main caregiver - Information about the therapeutic indication of every prescribed drug is given to the patient and the main caregiver - Information about potential medication-related problems as well as instructions for their prevention and/or detection is given to the patient and the main caregiver
Behavioural interventions	- Strategies to simplify the regimen - Strategies for tailoring treatment to the patient's lifestyle - Delivery of personalised dosage systems - Medication chart providing valuable information about patient pharmacotherapy - Providing the patient or main caregiver with a way to communicate with a health professional (reactive contact) - Providing the health professional with a way to communicate with the patient or main caregiver (proactive contact)
Other interventions	- Combined educational and behavioural interventions - Interventions adapted to each patient's needs according to medication adherence barriers - An initial intervention at hospital discharge followed by a reinforcement intervention - The reinforcement intervention is performed in person or by telephone - The reinforcement intervention is performed simultaneously with a medical consultation regardless of the time elapsed since hospital discharge.

those with multimorbidity, due to their greater vulnerability. The interventions in this work selected using a comprehensive and standardised methodology could be an effective way for improving medication adherence in this type of patient.

Key messages

What is already known on this subject

- Medication adherence is a key element in achieving therapeutic goals in patients with multimorbidity.
- There are numerous gaps in our knowledge concerning interventions to reduce non-adherence in patients with multimorbidity due to their exclusion from clinical trials.
- The Delphi technique is well suited as a method for consensus-building when literature evidence is lacking.

What this study adds

- The study identifies appropriate interventions for improving medication adherence in patients with multimorbidity using a comprehensive and standardised methodology.
- The selected interventions were those whose evidence, usefulness and feasibility were categorised as appropriate.
- Any intervention to support medication adherence may be multi-faceted and include both educational and behavioural aspects.

Acknowledgements We acknowledge the following panel of experts who were involved in this study: Esther Amado Guirado (Instituto Catalán de Salud, Barcelona, Spain); Ana María Carlos Gil (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla, Spain); Carles Codina Jané (Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, Spain); Jesús Díez Manglano (Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, Spain); Antonio Fernández Moyano (Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Sevilla, Spain); Enrique Gavilán Moral (Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedicación y Salud, Centro de Salud Serradilla, Cáceres, Spain); Ana Juanes Borrego (Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain); Lourdes Moreno Gaviño (Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain); Ramón Morillo Verdugo (Servicio de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Spain); Beatriz Pascual de la Pisa (Centro de Salud de Camas, Sevilla, Spain); José Manuel Ventura Cerdá (Servicio de Farmacia, Hospital General de Castellón, Spain).

Contributors Conception or design of the work: JG-B, MDN-M, MO-B, BS-R. Data collection: JG-B, EC-C. Data analysis and interpretation: JG-B, MDN-M, MCP-G, MO-B. Drafting the article: JG-B, EC-C, BS-R. Critical revision of the article: all authors. Final approval of the version to be published: all authors.

Competing interests None declared.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

© European Association of Hospital Pharmacists (unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1 Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs* 2008;63:132–43.
2 Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, *et al*. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:269–86.
3 World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: WHO, 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1 (accessed 18 Sep 2017).
4 Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, *et al*. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
5 DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42:200–9.
6 Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, *et al*. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62:76–87.
7 Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of succesful interventions to improve medication adherence. *JAMA* 2013;3:2611–2.
8 Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, *et al*. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
9 Jadad AR, To MJ, Emara M, *et al*. Consideration of multiple chronic diseases in randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:2670–2.
10 Avella JR. Delphi panels: research design, procedures, advantages, and challenges. *International Journal of Doctoral Studies* 2016;11:305–21 http://www.informingscience.org/Publications/3561
11 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, *et al*. *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*: RAND Corporation, 2000.
12 González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, *et al*. [Interventions for improving adherence to treatment in patients with multiple pathologies: overview of systematic reviews]. *Aten Primaria* 2016;48:121–30.
13 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
14 Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, *et al*. Development of a new predictive model for polypathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med* 2011;22:311–7.
15 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, *et al*. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
16 Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy* 2003;23:80–7.
17 Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, *et al*. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:785–95.
18 Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, *et al*. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000011.
19 George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging* 2008;25:307–24.
20 Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:540–50.
21 Vervloet M, Linn AJ, van Weert JC, *et al*. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19:696–704.

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on October 2, 2017 - Published by group.bmj.com

22 Moullec G, Gour-Provencal G, Bacon SL, *et al*. Efficacy of interventions to improve adherence to inhaled corticosteroids in adult asthmatics: impact of using components of the chronic care model. *Respir Med* 2012;106:1211–25.
23 Molloy GJ, O'Carroll RE, Witham MD, *et al*. Interventions to enhance adherence to medications in patients with heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail* 2012;5:126–33.
24 Omran D, Guirguis LM, Simpson SH. Systematic review of pharmacist interventions to improve adherence to oral antidiabetic medications in people with type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2012;36:292–9.
25 Clyne W, White S, McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Serv Res* 2012;12:425.
26 Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, *et al*. Recommendations for providers on person-centered approaches to assess and improve medication adherence. *J Gen Intern Med* 2017;32:93–100.
27 Aggarwal B, Liao M, Mosca L. Medication adherence is associated with having a caregiver among cardiac patients. *Ann Behav Med* 2013;46:237–42.
28 Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, *et al*. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother* 2016;50:89–95.
29 Holmes EA, Hughes DA, Morrison VL. Predicting adherence to medications using health psychology theories: a systematic review of 20 years of empirical research. *Value Health* 2014;17:863–76.
30 DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, *et al*. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40:794–811.

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on October 2, 2017 - Published by group.bmj.com

EJHP

Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity

Javier González-Bueno, Elena Calvo-Cidoncha, María Dolores Nieto-Martín, Concepción Pérez-Guerrero, Manuel Ollero-Baturone and Bernardo Santos-Ramos

Eur J Hosp Pharm published online September 27, 2017

Updated information and services can be found at:
http://ejhp.bmj.com/content/early/2017/09/27/ejhpharm-2017-001240

These include:

References This article cites 27 articles, 3 of which you can access for free at:
http://ejhp.bmj.com/content/early/2017/09/27/ejhpharm-2017-001240#BIBL

Email alerting service Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:
http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions

To order reprints go to:
http://journals.bmj.com/cgi/reprintform

To subscribe to BMJ go to:
http://group.bmj.com/subscribe/

Supplementary material

- **Operational definition of appropriateness**

- *Appropriate:* panel median of 7-9, without disagreement.
- *Uncertain:* panel median of 4-6 OR any median with disagreement.
- *Inappropriate:* panel median of 1-3, without disagreement.

- **Operational definition of agreement**

- *Agreement:* no more than 3 members evaluate the intervention outside the 3-point range (1-3; 4-6; 7-9) containing the median.
- *Disagreement:* At least four members rate the intervention from 1 to 3 and at least three rate the intervention from 7 to 9.

Those situations in which the criteria for agreement or disagreement were not met were considered undetermined.

4.3 ESTUDIO 3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

ESTUDIO 3

Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivos**

- Proponer a través de un caso clínico una nueva versión del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia que permita mejorar tanto la adecuación de la prescripción como la adherencia terapéutica.
- Incorporar a la valoración geriátrica integral una valoración cualitativa de la adherencia mediante el empleo de la versión española del cuestionario ARMS (ARMS-e).
- Integrar en las diferentes etapas del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

128 Farmacia Hospitalaria 2018
Vol. 42 | Nº 3 | 128 - 134

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ARTÍCULO ESPECIAL
Artículo bilingüe inglés/español

Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity

Javier González-Bueno[1], Elena Calvo-Cidoncha[2], Daniel Sevilla-Sánchez[1], Núria Molist-Brunet[3], Joan Espaulella-Panicot[3], Carles Codina-Jané[1,2]

[1]Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona. España. [2]Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona. España. [3]Servicio de Geriatría, Consorci Hospitalari de Vic, Hospital de la Santa Creu, Vic, Barcelona. España.

Autor para correspondencia
Javier González-Bueno
Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic. Carrer de Francesc Pla el Vigatà 1, 08500 Vic, Barcelona. España.

Correo electrónico:
javigbueno@gmail.com

Recibido el 29 de diciembre de 2017; aceptado el 27 de febrero de 2018.
DOI: 10.7399/fh.10961

Resumen

Según los estudios disponibles, la eficacia de las intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad es limitada e inconsistente; por ello, debemos definir nuevos modelos de intervención que incorporen como elementos clave la atención centrada en la persona, el abordaje interdisciplinar y la orientación a la mejora de la adecuación terapéutica.

En este sentido, el Modelo de Prescripción Centrado en la Persona ha demostrado su capacidad para adecuar la prescripción a las necesidades de pacientes con complejidad clínica. Para ello, incorpora cuatro etapas consecutivas: 1) valoración centrada en el paciente; 2) valoración centrada en el diagnóstico; 3) valoración centrada en el fármaco, y 4) propuesta de plan terapéutico.

Proponemos, a través de un caso práctico, una adaptación del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica. Para ello, en la primera etapa del modelo hemos incorporado una herramienta para la valoración multidimensional de la adherencia adaptada transculturalmente al español. Posteriormente, proponemos un conjunto de intervenciones a aplicar en las tres etapas restantes del modelo. Dichas intervenciones han sido identificadas en un resumen de revisiones sistemáticas y posteriormente seleccionadas mediante la metodología Delphi.

Todos estos elementos han sido considerados adecuados en pacientes con multimorbilidad por la solidez de su evidencia, su utilidad potencial en la población diana y la factibilidad de su aplicación en la práctica clínica.

La aproximación propuesta pretende sentar las bases de un modelo de cambio respecto al abordaje de la adherencia en el paciente con multimorbilidad.

PALABRAS CLAVE
Adherencia terapéutica; Prescripción inadecuada; Multimorbilidad; Polifarmacia; Atención centrada en el paciente.

Abstract

To date, interventions to improve medication adherence in patients with multimorbidity have shown modest and inconsistent efficacy among available studies. Thereby, we should define new approaches aimed at improving medication adherence tailored to effective prescribing, with a multidisciplinary approach and patient-centered.

In this regard, the Patient-Centered Prescription Model has shown its usefulness on improving appropriateness of drug treatments in patients with clinical complexity. For that, this strategy addresses the following four steps: 1) Patient-Centered assessment; 2) Diagnosis-Centered assessment; 3) Medication-Centered assessment; and 4) Therapeutic Plan.

We propose through a clinical case an adaptation of the Patient-Centered Prescription Model to enhance both appropriateness and medication adherence in patients with multimorbidity. To this end, we have included on its first step the Spanish version of a cross-culturally adapted scale for the multidimensional assessment of medication adherence. Furthermore, we suggest a set of interventions to be applied in the three remaining steps of the model. These interventions were firstly identified by an overview of systematic reviews and then selected by a panel of experts based on Delphi methodology.

All of these elements have been considered appropriate in patients with multimorbidity according to three criteria: strength of their supporting evidence, usefulness in the target population and feasibility of implementation in clinical practice.

The proposed approach intends to lay the foundations for an innovative way in tackling medication adherence in patients with multimorbidity.

KEYWORDS
Medication adherence; Inappropriate prescribing; Multimorbidity; Polypharmacy; Patient-centered care.

Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Parte del contenido de este artículo se ha presentado en formato comunicación en el congreso 17th *International Conference on Integrated Care*. Dublín, Irlanda. 8-10 de mayo 2017.

Manuela es una mujer de 85 años, viuda y con una dependencia funcional moderada para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel: 55/100; índice de Katz: F). Asimismo, presenta una dependencia severa para las actividades instrumentales de la vida diaria (índice de Lawton-Brody: 2), manteniendo cierta independencia en el cuidado de la casa y el uso del teléfono. En la última consulta con su médico de familia no se objetivó presencia de deterioro cognitivo (*Short Portable Mental Status Questionnaire*: 2 errores). A nivel social, cuenta con el soporte de su hija como cuidadora informal y con domicilio anexo al de su madre, pudiendo ayudarla diariamente en aquellas actividades que no puede realizar por sí misma.

Actualmente, Manuela se encuentra ingresada en el hospital por una nueva descompensación de su insuficiencia cardiaca. Este cuadro clínico se agravó tras una reagudización de su enfermedad renal crónica así como por una infección respiratoria nosocomial. Estos problemas de salud representan solo una parte de los síndromes y factores de riesgo que Manuela ha ido acumulando a lo largo de su vida, condicionando globalmente una importante fragilidad[1] y consumo de recursos sanitarios.

Como consecuencia del conjunto de enfermedades crónicas que padece nuestra paciente, Manuela presenta una farmacoterapia altamente compleja, fruto de la prescripción de múltiples medicamentos, cada uno de ellos asociado a un régimen posológico e instrucciones de administración característicos. En la evaluación de su adherencia terapéutica se identificaron diferentes causas de no adherencia relacionadas tanto con la administración como con la recogida de la medicación.

Adherencia en pacientes con multimorbilidad. ¿De dónde venimos y hacia dónde debemos ir?

Manuela representa un perfil habitual de paciente con multimorbilidad al que nos enfrentamos habitualmente en nuestra práctica clínica diaria. La gestión de su farmacoterapia, altamente compleja, supone un reto no solamente para los profesionales sanitarios, sino también para los propios pacientes, por su capacidad de inducir situaciones de falta de adherencia.

Aproximadamente, el 50% de los pacientes crónicos no son adherentes a los tratamientos prescritos. Esta cifra, descrita originalmente por Sackett y cols.[2] casi cuatro décadas atrás, se ha mantenido vigente hasta nuestro días[3], evidenciando la dificultad de los sistemas de salud, profesionales y de los propios pacientes por encontrar aproximaciones que aborden de manera efectiva dicha problemática. La falta de adherencia se ha relacionado con un peor control de la enfermedad, una reducción de la calidad y esperanza de vida así como un aumento del gasto sanitario[4]. Por todo ello, parece razonable caracterizar la falta de adherencia como un verdadero problema de salud cuyo abordaje debe ser prioritario para todos los agentes implicados.

Dada la modesta eficacia de los esfuerzos realizados hasta la fecha para mejorar la adherencia en los pacientes crónicos, es necesario adoptar un nuevo enfoque, priorizando su aplicación en aquellos pacientes con multimorbilidad, por su especial fragilidad clínica, consumo de recursos sanitarios, y mayor tendencia a la discapacidad y a la muerte[5]. Dicho enfoque debe perseguir la mejora de la adherencia no como un fin en sí misma, sino como medio para obtener los mejores resultados en salud en cada paciente.

La primera etapa a considerar en este proceso debe ser la elección de una herramienta válida para la evaluación de la adherencia en pacientes con multimorbilidad. Dicha herramienta debe permitirnos identificar cuáles son las barreras de cada paciente y en qué magnitud contribuyen a su perfil global de adherencia.

Disponemos de múltiples métodos para la determinación de la adherencia en pacientes mayores. De acuerdo con el documento de posicionamiento publicado por el *European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing*, no existe un *gold standard* definido para determinar la adherencia al tratamiento en este tipo de pacientes[6]. Entre los distintos métodos disponibles destacan los cuestionarios o métodos autorreferidos, por su mayor aplicabilidad y eficiencia respecto a otros métodos como el recuento de comprimidos o los dispositivos electrónicos. Asimismo, los cuestionarios representan el método de medida de la adherencia más frecuentemente descrito en los estudios realizados en pacientes polimedicados[7], constituyendo una herramienta útil en el cribado de pacientes con potencial riesgo de no adherencia así como en la identificación de los motivos de no adherencia.

En este sentido, y tras una revisión sistemática dirigida a la identificación de herramientas para la determinación de la adherencia en pacientes pluripatológicos, el cuestionario *Adherence to Refill and Medication Scale* (*ARMS*) fue seleccionado por un panel de expertos, como el método más adecuado para la estimación de la adherencia frente a otros cuestionarios[8]. Su elección se basó en la solidez de la evidencia que lo sustentaba, su utilidad para medir la adherencia en la población evaluada y su aplicabilidad en la práctica clínica. Validado originalmente en pacientes crónicos con un bajo nivel de alfabetización, ha sido posteriormente traducido y adaptado al español para su uso en pacientes pluripatológicos[9]. El cuestionario *ARMS* consta de 12 preguntas, ocho de ellas dirigidas a evaluar el proceso de administración de la medicación y las cuatro restantes dirigidas a evaluar la recogida de la misma en la farmacia. Cada una de las posibles respuestas (nunca, algunas veces, casi siempre, siempre) está asociada con una determinada puntuación. Menores puntuaciones globales indican una mejor adherencia al tratamiento. Esta estructura facilita un abordaje multidimensional de la adherencia permitiendo *a posteriori* individualizar las posibles intervenciones según las barreras detectadas en cada paciente[10].

No obstante, ningún método se considera lo suficientemente fiable y preciso para su uso de forma aislada, siendo recomendable la combinación de varios métodos[6]. Por ello, debemos considerar el empleo de una herramienta adicional como son los registros de dispensación. En todo caso y para la población que nos ocupa, su utilidad estará íntimamente supeditada a su implantación en el ámbito de la farmacia comunitaria y su integración con otros sistemas de información en salud.

La evidencia disponible indica que la eficacia de las intervenciones para mejorar la adherencia es inconsistente entre los diferentes estudios, observándose en menos de la mitad de ellos una mejora de la adherencia o en resultados en salud[11,12]. Entre los motivos que podrían explicar la falta de éxito de las intervenciones ensayadas destacaríamos su falta de individualización y adaptación a las barreras específicas en este grupo de pacientes. A su vez, las intervenciones de carácter unidisciplinar y centradas en un único eslabón de la cadena de utilización del medicamento muestran una visión excesivamente parcelada del problema de la falta de adherencia[10]. Asimismo, los estudios disponibles se caracterizan por presentar un alto riesgo de sesgo y centrarse principalmente en pacientes con patologías crónicas aisladas, obviando a los pacientes más frágiles[11,12].

Por todo ello y una vez seleccionada la herramienta o combinación de ellas válida para la evaluación de la adherencia en pacientes con multimorbilidad, debemos definir nuevos modelos de intervención que aborden esta problemática mediante un abordaje de carácter interdisciplinar, respaldados por un marco teórico sólido y centrado en la persona, implicando este último aspecto la personalización del plan de cuidados a las características del paciente, sus valores y preferencias[13-15].

En relación al tipo de intervenciones para mejorar la adherencia en esta población, Marengoni y cols.[13] coordinaron un panel de expertos mediante metodología RAND para alcanzar un consenso respecto a cuáles serían las más adecuadas. Como resultado, identificaron siete intervenciones clave: i) la evaluación geriátrica integral (en combinación con instrumentos específicamente diseñados para medir la adherencia), con objeto de evaluar el riesgo iatrogénico del paciente y mejorar la calidad de la prescripción; ii) el empoderamiento del paciente (y cuidador) mediante intervenciones educativas; iii) la optimización farmacoterapéutica (utilizando criterios de adecuación basados en métodos explícitos y sistemas de soporte a la decisión clínica en la prescripción); iv) el empleo de dispositivos recordatorios de toma de dosis; v) la potenciación del conocimiento de los profesionales sanitarios en farmacoterapia y en habilidades comunicativas; vi) la evaluación exhaustiva de la adherencia; y vii) la integración de servicios sanitarios, mediante una mejora de la comunicación entre los farmacéuticos comunitarios y los médicos de atención primaria.

Paralelamente, el Proyecto EdeMAPP (Estrategia de Mejora de la Adherencia en el Paciente Pluripatológico), también tuvo por objeto identificar las intervenciones más adecuadas para mejorar la adherencia en esta población[16]. A partir de un resumen de revisiones sistemáticas y un panel de expertos basado en la metodología Delphi, estableció la necesidad de integrar dentro de un mismo modelo de intervención y, según los condicionantes de cada paciente, las siguientes acciones: i) estrategias de reducción de la complejidad farmacoterapéutica mediante acciones de simplificación posológica y/o desprescripción; ii) empleo de sistemas personalizados de dosificación; iii) estrategias de potenciación de la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente; y iv) intervenciones

educativas a los pacientes y/o cuidadores principales acerca de su enfermedad principal, relevancia del tratamiento y de la adherencia al mismo.

En este punto, es necesario contar con un modelo para el abordaje del paciente con multimorbilidad en el que combinar las intervenciones identificadas con una aproximación interdisciplinar y una atención centrada en la persona y por tanto sensible a las preferencias del paciente. En este sentido, un marco ideal podría ser el Modelo de Prescripción Centrado en la Persona (PCP), un modelo de revisión de la medicación que permite adecuar la farmacoterapia de los pacientes con complejidad clínica a lo largo de tres etapas consecutivas (valoración centrada en la persona, en el diagnóstico y en el fármaco) que desembocan en una última etapa consistente en la propuesta consensuada previamente con el paciente y/o cuidador de un plan terapéutico integral (Figura 1)[17]. Esta aproximación resultaría coherente con la teoría de McMullen y cols.[18] para los que una prescripción adecuada (*effective prescribing*) debe ser uno de los pilares de toda intervención para mejorar la adherencia. A su vez, esta afirmación cobra especial importancia en el paciente con multimorbilidad, dada la conocida relación entre pluripatología, polifarmacia e inadecuación farmacoterapéutica[19].

La aplicación interdisciplinar del modelo PCP, fruto de la colaboración, entre otros profesionales sanitarios, de farmacéuticos de hospital y médicos geriatras, ha demostrado un alto rendimiento en la mejora de la adecuación farmacoterapéutica en pacientes geriátricos ingresados tanto en una unidad geriátrica de agudos como en centros residenciales y de atención intermedia[20]. Es, por tanto, un modelo viable en su aplicación y suficientemente versátil para su orientación como estrategia multidimensional para la mejora de la adherencia en pacientes con multimorbilidad.

La figura 2 esquematiza el enfoque propuesto para mejorar la adherencia de acuerdo con el modelo PCP. Esta aproximación integra dentro de las cuatro etapas del modelo PCP aquellas intervenciones que previamente han sido identificadas como adecuadas para mejorar la adherencia en el paciente con multimorbilidad. De este modo y partiendo de una evaluación multidimensional de la adherencia en el contexto de una valoración centrada en la persona, pretende mejorar la adherencia del paciente mediante una adecuación de su farmacoterapia a sus preferencias y pronóstico vital. A su vez, concede un papel relevante a la toma compartida de decisiones en el trascurso de una entrevista educativa y motivacional, entre los pacientes, cuidadores (si los hubiera) y profesionales sanitarios, así como a la integración y actuación coordinada de distintos profesionales sanitarios.

Aplicación del Modelo PCP para mejora de la adherencia: a propósito de un caso

La figura 3 describe la aplicación del modelo PCP para mejora de la adherencia en el caso concreto de nuestra paciente Manuela, y que detallamos a continuación.

De acuerdo con la estrategia propuesta, la primera etapa en la aplicación del modelo PCP es la evaluación inicial de la adherencia a la medicación (figura 4). En dicha entrevista, Manuela describe olvidos ocasionales relacionados tanto con la recogida como con la administración de la medicación, estos últimos especialmente ligados con fármacos de administración mediante pautas complejas. Asimismo, la paciente indica la no implementación y discontinuación de parte de su farmacoterapia por intolerancia a la misma así como una persistencia irregular, al guiar equivocadamente la administración de algunos medicamentos en función de su carga sintomática. Todo ello pone de manifiesto problemas relacionados con la adherencia, a nivel tanto de la iniciación como de la implementación del régimen farmacoterapéutico[21].

En base a la evaluación previa y tal y como se refleja en la figura 4, podremos relacionar la falta de adherencia con diferentes barreras o determinantes que deberemos tener en cuenta al seleccionar las intervenciones para mejorar la adherencia. Se han descrito múltiples determinantes de adherencia terapéutica, tanto modificables como no modificables[10]. No obstante y con objeto de proporcionar una aproximación más intuitiva a los mismos, podríamos diferenciar tres categorías principales de determinantes potencialmente prevenibles o modificables mediante la aplicación del modelo PCP: elevada complejidad terapéutica, experiencia de efectos adversos relacionados con la medicación o inadecuado conocimiento y/o creencias del paciente sobre su farmacoterapia.

La complejidad farmacoterapéutica es un concepto que considera no solamente la prescripción simultánea de múltiples medicamentos, sino también el empleo de diferentes formas farmacéuticas y su administración según pautas posológicas diversas e instrucciones de administración específicas. Todos estos factores pueden contribuir de un modo significativo al aumento de la complejidad del tratamiento, siendo especialmente relevante en el paciente geriátrico, por su mayor fragilidad y frecuente exposición a un alto grado de polifarmacia[22]. La complejidad farmacoterapéutica, medida a través del *Medication Regimen Complexity Index* (*MRCI*)[23,24] se ha relacionado con una menor adherencia[25], un mayor número de ingresos hospitalarios[24] e incluso con una mayor mortalidad[26].

No existe consenso respecto al valor umbral a partir del cual considerar una complejidad terapéutica clínicamente relevante. En una cohorte de pacientes hospitalizados ingresados en una unidad geriátrica de agudos[27] se observó una menor adherencia tras el alta hospitalaria en aquellos pacientes con valores del *MRCI* superiores a 33. En el caso concreto de Manuela, la complejidad de su farmacoterapia sería superior a 50. Esta circunstancia, ligada a la presencia de olvidos en la toma de medicación, precisa un abordaje de la prescripción que enfatice la aplicación de estrategias para la disminución de la complejidad farmacoterapéutica.

La aplicación en nuestra paciente del modelo PCP conllevaría una reducción significativa de la complejidad terapéutica, debida principalmen-

Figura 1. *Modelo de Prescripción Centrado en la Persona.*

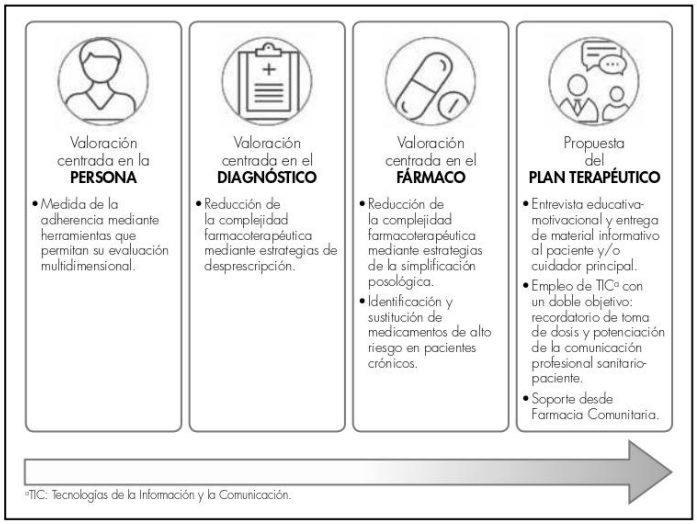


Figura 2. *Adaptación del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica.*

te a la aplicación de estrategias de desprescripción (valoración centrada en el diagnóstico) y en menor medida a estrategias de simplificación posológica (valoración centrada en el fármaco). De este modo, se conseguiría una disminución de la complejidad terapéutica superior a 10 puntos según el índice *MRCI*. Esta variación es clínicamente relevante si nos basamos en el trabajo de Wimmer y cols.[26] en el que aumentos de 10 unidades en la complejidad farmacoterapéutica se asociaron con una mayor mortalidad [HR 1,12 (IC 95% 1,01 a 1,25)].

Por otro lado, la experiencia de efectos adversos relacionados con la medicación, puesto de manifiesto en la evaluación multidimensional de la adherencia, es un claro determinante para una inadecuada persistencia al tratamiento. La aplicación del modelo PCP mediante la valoración centrada en el fármaco promueve la identificación y sustitución de aquellos medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. A este respecto, son de gran ayuda las distintas herramientas basadas en criterios explícitos para la identificación de medicación inadecuada[28]. Asimismo, destacamos la utilidad potencial de los *trigger tool* para la detección de eventos adversos a medicamentos en pacientes con multimorbilidad[29]. Entre las fortalezas de este listado destacan su especial aplicabilidad a nuestro entorno así como su diseño mediante metodología Delphi modificada, que combina la mejor evidencia disponible con el juicio de expertos. Del mismo modo, es importante valorar y, en su caso, disminuir, la carga anticolinérgica del tratamiento. A pesar de que no se ha establecido una clara relación entre la carga anticolinérgica y la adherencia terapéutica[30], la implicación de la primera en la progresión del deterioro funcional y cognitivo justifica la identificación y sustitución de medicamentos con actividad anticolinérgica como intervención para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica.

Finalmente, una tercera barrera para una adecuada adherencia que puede identificarse en nuestra paciente mediante el empleo del cuestionario *ARMS*-e es el inadecuado conocimiento y/o creencias del paciente sobre su farmacoterapia. La aplicación del modelo PCP contempla en su última etapa (propuesta de plan terapéutico) la realización de una entrevista con el paciente y en su caso, cuidador/es principal/es. Dicha entrevista debe tener un triple objetivo: i) motivador, con objeto de reforzar la importancia de la adherencia para la consecución del objetivo terapéutico deseado; ii) asesor, informando al paciente de los aspectos necesarios para el uso adecuado de su farmacoterapia; y iii) basado en una toma de decisiones compartida, considerando las preferencias del paciente (y sus cuidadores)[15].

Esta última etapa del modelo PCP proporciona la oportunidad de continuar individualizando y personalizando la intervención al paciente mediante la prescripción de aquellas herramientas que en base a su contexto clínico y social pudieran serle útiles para mejorar su adherencia. La coexistencia en nuestra paciente de un deterioro funcional moderado y una farmacoterapia de elevada complejidad requieren la consideración de diversas intervenciones, destacando entre ellas el empleo de sistemas personalizados de dosificación (SPD)[12].

La alianza estratégica entre la farmacia de hospital y la farmacia comunitaria es un aspecto de interés creciente puesto de manifiesto en esta última etapa del modelo PCP. Ahondando en la importancia de dicho agente sanitario como proveedor de servicios de salud, debemos definir circuitos de derivación de pacientes desde el entorno hospitalario susceptibles de verse beneficiados de la dispensación de medicación mediante SPD y/o la realización de entrevistas educativas ambulatorias de acuerdo a la valoración previa de la adherencia y las potenciales barreras relacionadas.

Asimismo, la utilización de ciertas tecnologías de la información y la comunicación (TIC) podría sernos útil, con un doble objetivo: i) recordatorio de toma de dosis; y ii) potenciación de la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente. Sin embargo, no existe un claro consenso respecto a la factibilidad de su empleo en pacientes con multimorbilidad. No obstante, no debemos descartar la orientación de las TIC a los cuidadores de estos pacientes, dado su frecuente protagonismo en la gestión de la farmacoterapia del paciente con multimorbilidad.

En cualquier caso, es importante resaltar que tras la evaluación multidimensional de la adherencia, las intervenciones a realizar no deben estar solamente orientadas a los problemas identificados (intervenciones reactivas). También es necesario anticiparse y prevenir problemas de adherencia futuros mediante la aplicación de intervenciones preventivas que aborden determinantes modificables de adherencia.

Visión de futuro: de la teoría a la práctica

Son muchos los recursos y el tiempo dedicado por distintos colectivos de profesionales sanitarios a mejorar la adherencia terapéutica de los

pacientes con multimorbilidad, obteniéndose por el contrario resultados generalmente modestos. Esta situación resalta la necesidad de un nuevo enfoque en la mejora de la adherencia de estos pacientes, siendo factores clave la valoración multidimensional de la adherencia, su abordaje interdisciplinar y su relación con la mejora de la adecuación de la prescripción.

El caso anteriormente descrito representa una aproximación teórica a una realidad compleja a la que nos enfrentamos diariamente en nuestra actividad clínica. Ante estas situaciones, solemos actuar de un modo más o menos intuitivo. Sin embargo, con objeto de maximizar la eficiencia de nuestras intervenciones debemos aplicar patrones de actuación que tengan visos de ser efectivos y eficientes. En este sentido, el modelo PCP representa una estrategia innovadora, conceptualmente rigurosa y ante todo, de aplicación factible. En todo caso, el modelo PCP propuesto debe ser adecuadamente validado como herramienta para mejorar la adherencia en el paciente con multimorbilidad. En tanto disponemos de esta información, su presentación mediante un caso clínico nos permite valorar su aplicabilidad. Con respecto a su necesaria validación, surgen algunas incógnitas, como cuál debería ser el método para monitorizar y detectar una posible mejora en la adherencia derivada de la intervención o, si por el contrario, debemos dejar atrás la medida de una variable subrogada en beneficio de un resultado en salud con orientación directa al paciente.

Asimismo, el paciente con multimorbilidad se caracteriza por una evolución dinámica y variable, requiriendo por ello una monitorización continua. No serán, por tanto, suficientes aquellas aproximaciones basadas en intervenciones puntuales, siendo necesario la integración y el establecimiento de alianzas con otros agentes de salud de cada territorio. En este contexto es necesaria la implicación de la farmacia comunitaria como proveedora de servicios de salud, entre los que destacarían la elaboración de sistemas personalizados de dosificación y el seguimiento

		Aplicación del Modelo PCP para mejora de la adherencia terapéutica. A propósito de un caso		
Patologías de base	**Farmacoterapia basal**	**Valoración centrada en la PERSONA** Objetivo terapéutico: Mantenimiento de funcionalidad	**Valoración centrada en el DIAGNÓSTICO & FÁRMACO** a. Estrategias de desprescripción. b. Sustitución mediamentos alto riesgo c. Simplificación posológica	**Propuesta de PLAN TERAPÉUTICO**
Hipertensión arterial	Amlodipino 5mg/12h Doxazosina 4mg/12 h Hidroclorotiazida 25mg/24h	Determinantes de no adherencia identificados mediante el custionario ARM-e (ver detalles en Figura 4): Elevada complejidad terapéutica. Efectos adversos relacionados con la medicación. Inadecuado conocimiento y/o creencias sobre farmacoterapia.	Edemas en miembros inferiores; TA 130/80mmHg Manidipino 10mg/ 24h[a,b,c] Doxazosina 8mg/24h[c] TFG 22ml/min; Urato 8,0mg/dl Suspender Hidroclorotiazida 25mg/24h[a,b]	Ámbito hospitalario: Entrevista educativa y motivacional con paciente y cuidador principal + entrega de plan farmacoterapéuticoal alta. Prescripción de sistema personalizado de Dosificación. Farmacia comunitaria: Refuerzo educativo con paciente y cuidador principal. Dispensación de medicación mediante sistema personalizado de dosificación
Cardiopatía isquémica	AAS 100mg/24h Bisoprolol 5mg/24h Isosorbida mononitrato 50mg/12h Ranolazina 375mg/12h Atorvastatina 40mg/24h		Eficacia controvertida; Barthel 55/100 Suspender Ranolazina 375mg/12h[a] CL 138 mg/dl; HDL 40mg/dl; LDL 50mg/dl Simvastatina 40mg/24h[a]	
Insuficiencia cardiaca congestiva	Atenolol 50mg/12h Furosemida 40mg/8h		Sin cambios	
Diabetes Mellitus II	Repaglinida 0,5mg/12h		HbA1c 6,5%; Glucemias: 86-140-130 Suspender Repaglinida 0,5mg/12h[a,b]	
Hiperuricemia (asintomática)	Alopurinol 100mg/24h		Urato 8,0mg/dl Suspender Hidroclorotiazida Suspender Alopurinol 100mg/24h[a]	
Insuficiencia renal crónica	Sin tratamiento específico		Sin cambios	
Úlcera péptica	Omeprazol 20mg/24h		Sin cambios	
EPOC	Ipratropio 40mcg/8h		Tiotropio 5mcg/24h[c]	
Gonartrosis	Paracetamol lg/8h Calcio/vit D 600mg/400UI/24h		Prevención primaria fractura osteoporótica Suspender Calcio/vit D 600mg/400UI/24h	
Insomnio	Lorazepam 1mg/24h + 1mg/sp		Lorazepam 1mg/sp[a,b,c]	
	MRCI: 52,5		**MRCI: 31,5**	

AAS: ácido acetilsalicílico; CL: colesterol total; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HbA1c: hemoglobina glicosilada; *HDL: high density lipoprotein;* LDL: *low density lipoprotein;* MRCI: *medication regimen complexity index;* sp: si precisa; TA: tensión arterial; TFG: tasa de filtración glomerular; UI: unidades internacionales.

Figura 3. *Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica. A propósito de un caso.*

y monitorización ambulatoria de la adherencia. Por otro lado, no debemos obviar la hiperfrecuentación del paciente con multimorbilidad a los servicios sanitarios de distintos niveles asistenciales. Todo ello justifica el impulso del modelo PCP mediante estrategias de ámbito territorial, en las que los distintos proveedores y agentes de salud actúen de un modo coordinado y coherente en cuanto al abordaje de la adherencia se refiere.

El modelo PCP otorga especial protagonismo a la educación, motivación y participación del paciente y cuidadores (si los hubiera) en la toma de decisiones, y a la adecuación farmacoterapéutica como intervenciones elementales para mejorar la adherencia. Es por ello necesario asegurar un adecuado conocimiento y habilidades de los profesionales sanitarios implicados en técnicas de comunicación y entrevista motivacional así como destreza suficiente en el ámbito de la prescripción centrada en el paciente.

La heterogeneidad de los equipos y estructuras de salud de los distintos territorios no deben ser impedimento en la escalabilidad del modelo PCP a los diferentes entornos siempre que se incorporen los elementos claves del modelo. Estos elementos son a nuestro juicio la valoración multidimensional de la adherencia, su abordaje interdisciplinar, la adecuación de la prescripción y, finalmente, su aproximación centrada en la persona y por tanto sensible a las preferencias del paciente. Por otro lado, y con el objetivo de garantizar la sostenibilidad de la aplicación del modelo PCP, es necesario introducir criterios de priorización de pacientes, pudiendo aportar valor la utilización de nuevas tecnologías.

Es momento, por tanto, de innovar y dar un paso hacia adelante respecto a la mejora de la adherencia en poblaciones frágiles como son los pacientes con multimorbilidad. Partimos de una evidencia incierta, pero disponemos de un amplio abanico de directrices razonables que deben servirnos de guía a la hora de alcanzar con éxito nuestro objetivo. El presente trabajo pretende sentar las bases de un modelo de cambio respecto al abordaje de la adherencia en el paciente con multimorbilidad.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Grupo INTEGRA-PCP (Carles Codina Jané, Joan Espaulella Panicot, Daniel Sevilla Sánchez, Núria Molist Brunet, Javier González Bueno, Núria Solà Bonada, Jordi Amblàs Novellas), Bernardo Santos Ramos.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Cuestionario de Adherencia a la Recogida y Administración de la Medicación (ARMS-e). A propósito de un caso.
Responda a las preguntas con una de las siguientes respuestas: nunca, algunas veces, casi siempre o siempre.

		Posibles determinantes de no adherencia			
Preguntas	**Respuestas Manuela**	**Elevada complejidad terapéutica**	**Efectos adversos relacionados con la medicación**	**Inadecuado conocimiento y/o creencias sobre farmacoterapia**	**Aspectos socio-económicos**
1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas?[a]	Algunas veces	■			
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas?[a]	Algunas veces		■	■	
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado?[b]	Algunas veces	■			
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas?[b]	Nunca	■			■
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico?[a]	Nunca			■	
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor?[a]	Nunca			■	
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal?[a]	Siempre		■	■	
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido?[a]	Algunas veces	■			
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)?[a]	Nunca			■	
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día?[a]	Algunas veces	■			
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero?[b]	Nunca				■
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben?[b]	Casi siempre	■			

[a]Items relacionados con la administración de la medicación. [b]Items relacionados con la recogida de la medicación.

Figura 4. *Cuestionario ARMS-e y factores determinantes de no adherencia. A propósito de un caso.*

Bibliografía

1. Amblàs-Novellas J, Espaulella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. The challenge of clinical complexity in the 21st century: Could frailty indexes be the answer? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(3):159-66. DOI: 10.1016/j.regg.2016.07.005
2. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Patient compliance with antihypertensive regimens. Patient Couns Health Educ. 1978;1(1):18-21.
3. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, Rudi Sola N, Ventura Cerdá JM, Navarro Aznárez H. Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la Adherencia" del 2013. Farm Hosp. 2015;39(3):109-13. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8554
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action [monografía en internet]. Geneva: WHO; 2003 [citado 13/12/2017]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf
5. World Health Organization. World report on ageing and health[monografía en internet]. Geneva: WHO; 2015 [citado 13/12/2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf
6. Giardini A, Martin MT, Cahir C, Lehane E, Menditto E, Strano M, *et al*. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. Aging Clin Exp Res. 2016;28(3):371–81. DOI: 10.1007/s40520-015-0435-z
7. Pednekar P, Malmenas M, Ágh T, Bennett B, Peterson A. Measuring Multiple Medication Adherence-Which Measure When? [monografía en internet]. Value & Outcomes Spotlight; 2017 [citado 13/12/2017]. Disponible en: https://www.ispor.org/sigs/Measuring_Multiple_Medication_Adherence_Which_Measure_When.pdf
8. Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marín Gil R, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, *et al*. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. Eur J Intern Med. 2012;23(6):506-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.007
9. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. Aten Primaria. 2017;49(8):459-64. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.008
10. Allemann SS, Nieuwlaat R, van den Bemt BJ, Hersberger KE, Arnet I. Matching adherence interventions to patient determinants using the The Theoretical Domains Framework. Front Pharmacol. 2016;7:429. DOI: 10.3389/fphar.2016.00429
11. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, *et al*. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
12. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. Aten Primaria. 2016;48(2):121-30. DOI: 10.1016/j.aprim.2015.02.012
13. Marengoni A, Monaco A, Costa E, Cherubini A, Prados-Torres A, Muth C, *et al*. Strategies to improve medication adherence in older persons: consensus statement from the Senior Italia Federanziani Advisory Board. Drugs Aging. 2016;33(9):629-37. DOI: 10.1007/s40266-016-0387-9
14. Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-based interventions to improve medication adherence in older adults prescribed polypharmacy: A systematic review. Drugs Aging. 2017;34(2):97-113. DOI: 10.1007/s40266-016-0426-6
15. Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, Zullig LL, Mendys P, Safford M, *et al*. Recommendations for providers on person-centered approaches to assess and improve medication adherence. J Gen Intern Med. 2017;32(1):93-100. DOI: 10.1007/s11606-016-3851-7
16. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Ollero-Baturone M, Santos-Ramos B. Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. Eur J Hosp Pharm. Published online first: 27 September 2017. DOI: 10.1136/ejhpharm-2017-001240
17. Espaulella-Panicot J, Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, Amblàs-Novellas J, Solà-Bonada N, *et al*. Modelo de prescripción centrado en la persona para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica en los pacientes con multimorbilidad. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(5):278-81. DOI: 10.1016/j.regg.2017.03.002
18. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, *et al*. Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. Patient Educ Couns. 2015;98(1):102-10. DOI: 10.1016/j.pec.2014.09.015
19. Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Rincón-Gómez M, Rivas-Covas PC, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD. Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in polypathological patients. Farm Hosp. 2014;38(5):405-10.
20. Molist-Brunet N, Espaulella-Panicot J, Sevilla-Sánchez D, Amblàs-Novellas J, Codina-Jané C, Altimiras-Roset J, *et al*. A patient-centered prescription model assessing the appropriateness of chronic drug therapy in older patients at the end of life. Eur Geriatr Med. 2015;6(6):565–9. DOI: 10.7399/fh.2014.38.5.7504
21. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al*. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
22. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. BMC Med. 2015;13:74. DOI: 10.1186/s12916-015-0322-7
23. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. Ann Pharmacother. 2004;38(9):1369-76. DOI: 10.1345/aph.1D479
24. Sáez de la Fuente J, Such Díaz A, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-García E, Esteban C, *et al*. Cross-cultural adaptation and validation of the Medication Regimen Complexity Index adapted to Spanish. Ann Pharmacoter. 2016;50(11):918-25. DOI: 10.1177/1060028016656385
25. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, *et al*. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: A systematic Review. J Am Geriatr Soc. 2017;65(4):747-53. DOI: 10.1111/jgs.14682
26. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. Ann Pharmacother. 2016;50(4):89-95. DOI: 10.1177/1060028015621071
27. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. Am J Geriatr Pharmacother. 2012;10(4):223-9. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2012.06.002.
28. Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. Arch Gerontol Geriatr. 2017;68:55-61. DOI: 10.1016/j.archger.2016.09.003
29. Toscano-Guzmán MD, Galván-Banqueri M, Otero MJ, Alfaro-Lara ER, Casajus-Lagranja P, Santos-Ramos B. Development of a trigger tool to identify adverse drug events in elderly patients with multimorbidity. J Patient Saf. Published online first: 14 June 2017. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000389.
30. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in polypathological patients. Arch Gerontol Geriatr. 2016;62:1-8. DOI: 10.1016/j.archger.2015.10.002

4.4 ESTUDIO 4. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

ESTUDIO 4

Mejorando la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica a través de un modelo de prescripción centrado en la persona en pacientes con multimorbilidad

- **Objetivo**

Analizar el impacto de la nueva versión del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona en la adecuación de la prescripción, y en la adherencia terapéutica a la medicación crónica ambulatoria, en una muestra de pacientes mayores con multimorbilidad, expuestos a polifarmacia e ingresados en un centro de atención intermedia.

- **Resumen del estudio (Traducido al castellano)**

- **Objetivo:** Evaluar el impacto del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona (PCP) en la adecuación de la prescripción y adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

- **Método:** Estudio pre-post de un solo grupo en un centro de atención intermedia. Se incluyeron consecutivamente pacientes de edad igual o superior a 65 años, con multimorbilidad, y expuestos a polifarmacia antes de su hospitalización. Se optimizó el plan terapéutico de cada paciente de acuerdo con el Modelo PCP, que incluye intervenciones orientadas a mejorar la adherencia terapéutica. El objetivo principal fue el cambio en la proporción de pacientes adherentes antes y después de la hospitalización, considerando para ello toda la medicación crónica administrada regularmente y empleando como variable de medida la Proporción de Días Cubiertos (PDC).

Entre los objetivos secundarios se incluyeron el cambio en la PDC media para toda la medicación crónica administrada regularmente, el número de medicamentos crónicos prescritos, la proporción de pacientes expuestos a polifarmacia excesiva, la complejidad terapéutica medida a través del *medication regimen complexity index* (MRCI), la carga anticolinérgica y/o sedante medida a través del *drug burden index* (DBI), el número de prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI), y la proporción de pacientes con dos o más PPI.

Resultados: Se incluyeron 93 pacientes no institucionalizados (edad media 83,0 ± DE 6,1 años). La proporción de pacientes adherentes aumentó desde un 22,1% a un 51,9% (*P* <0.001). La intervención también mejoró la PDC media [diferencia de medias (IC 95%) 10,6 (7,7; 13,5)]; y la adecuación de la prescripción medida a través del número de medicamentos crónicos prescritos [-1,3 (-1,7; -0,9)], la proporción de pacientes expuestos a polifarmacia excesiva (-16,1%, *P* <0.001), el valor de los índices MRCI [-2,2 (-3,4; -1,0)] y DBI [-0,16 (-1,8; -1,3)], el número de PPI [-1,6 (-1,8; -1,3)], y la proporción de pacientes expuestos a dos o más PPI (-53,7%; *P* <0.001).

Conclusiones: La intervención en estudio proporciona una mejora significativa en la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica en pacientes mayores con multimorbilidad, no institucionalizados, y expuestos a polifarmacia.

European Journal of Clinical Pharmacology
https://doi.org/10.1007/s00228-021-03207-9

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

Improving medication adherence and effective prescribing through a patient-centered prescription model in patients with multimorbidity

J. González-Bueno[1,2] · D. Sevilla-Sánchez[2,3] · E. Puigoriol-Juvanteny[4,5] · N. Molist-Brunet[2,6] · C. Codina-Jané[1,2] · J. Espaulella-Panicot[2,6]

Received: 4 June 2021 / Accepted: 16 August 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Purpose This study aimed to assess the impact of the patient-centered prescription (PCP) model in medication adherence and effective prescribing in patients with multimorbidity.

Methods Uncontrolled before–after study in an intermediate care facility in a mixed urban–rural district. Inpatients aged ≥ 65 years with multimorbidity exposed to polypharmacy before hospital admission were consecutively enrolled. Every patient's treatment plan was analyzed through the PCP model, which includes interventions aimed at improving medication adherence. The primary endpoint was the change in the proportion of adherent patients between pre-admission and after discharge for all regularly scheduled long-term medications, using the proportion of days covered (PDC). Secondary endpoints included the change on mean PDC for all long-term medications, number of long-term medications, proportion of patients with hyperpolypharmacy, medication regimen complexity index (MRCI) score, drug burden index (DBI) score, number of potential inappropriate prescribing (PIP), and proportion of patients with ≥ 2 PIPs.

Results Ninety-three non-institutionalized patients were included (mean age 83.0 ± SD 6.1 years). The proportion of adherent patients increased from 22.1 to 51.9% ($P < 0.001$). Intervention also improved mean PDC [mean difference (95% CI) 10.6 (7.7, 13.5)] and effective prescribing through a reduction on the number of long-term medications [− 1.3 (− 1.7, − 0.9)], proportion of patients exposed to hyperpolypharmacy (− 16.1%, $P < 0.001$), MRCI score [− 2.2 (− 3.4, − 1.0)], DBI score [− 0.16 (− 1.8, − 1.3)], number of PIPs [− 1.6 (− 1.8, − 1.3)], and proportion of patients with ≥ 2 PIPs (− 53.7%, $P < 0.001$).

Conclusion Studied intervention provides significant effective prescribing and medication adherence enhancements in non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy.

Keywords Multimorbidity · Polypharmacy · Inappropriate prescribing · Patient-centered care · Medication adherence

✉ J. González-Bueno
javigbueno@gmail.com

[1] Pharmacy Department, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, Spain

[2] Central Catalonia Chronicity Research Group (C3RG), University of Vic - Central University of Catalonia (UVIC-UCC), Vic, Barcelona, Spain

[3] Pharmacy Department, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona, Spain

[4] Epidemiology Unit, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, Spain

[5] Tissue Repair and Regeneration Laboratory (TR2Lab) Group, Faculty of Sciences and Technology & Faculty of Medicine, University of Vic - Central University of Catalonia (UVIC-UCC), Vic, Barcelona, Spain

[6] Department of Geriatrics, Consorci Hospitalari de Vic & Fundació Hospital de La Santa Creu de Vic, Vic, Barcelona, Spain

Published online: 27 August 2021

Introduction

Despite four decades of research, medication adherence in patients with chronic conditions remains suboptimal [1]. Medication non-adherence is a complex process determined by many modifiable and unmodifiable determinants which can be categorized into five dimensions (socio-economic, patient-related, therapy-related, condition-related, and health system–related) [2]. Non-adherence can occur due to a late or non-initiation of the prescribed treatment, suboptimal implementation of the dosing regimen, or early discontinuation [3]. Factors influencing medication non-adherence may also be categorized as intentional (e.g., patients are influenced by knowledge or beliefs about medications and do not voluntarily adhere) or unintentional (e.g., patients are unable to manage their medicines because the treatment workload exceeds patient capacity) [4, 5]. Non-adherence negative effects include increased morbidity, mortality, and costs [2]. Patients with multimorbidity are more likely to have polypharmacy and to be frail, making them particularly vulnerable to non-adherence and the associated consequences [6, 7].

A range of simple to complex behavioral and educational interventions have been tested, individually or in combination, to improve medication adherence in patients with multimorbidity, yet most show only modest efficacy [8–10]. Interventions are usually not matched to patient determinants for non-adherence despite the importance of tailoring interventions to patient characteristics [4]. Medication use is a complex process that involves different healthcare professionals so non-multidisciplinary interventions have been stressed as another limitation [11].

Appropriate measurement of medication adherence in patients receiving polypharmacy remains a challenge. Although self-report methods are the most commonly reported in the literature, this is probably due to convenience rather than the validity of such approaches [12–14]. Nonetheless, self-report adherence scales may help inform tailored interventions to improve medication adherence by identifying barriers and beliefs that are influencing adherence [15]. In contrast, quasi-objective adherence measures, such as proportion of days covered (PDC), are less subject to bias and provide a more conservative estimate of adherence than self-report methods [12–14]. Multiple discretized PDC might be considered an estimate of choice regarding its sensitivity, specificity, and applicability [16].

Medication appropriateness has been commonly outside of the traditional purview of medication adherence. However, treatment optimization by reducing inappropriate prescribing and, when achievable, reducing polypharmacy has been recommended within patient-centered strategies to improve medication adherence in older persons [11]. Effective prescribing additionally considers patient understanding about medications [17]. Both concepts involve medication appropriateness as a key element for approaching non-adherence. Optimized treatment could be reached through explicit criteria based on drug medication lists or by person-centered frameworks which consider life expectancy, time to benefit, goals of care, and appropriate treatment while ensuring patient values guide all clinical decisions [18].

The patient-centered prescription (PCP) model is a systematic 4-stage process, carried out by a multidisciplinary team, which centers therapeutic decisions on the patient's global assessment. Such an approach represents an advanced medication review framework [19], which has been associated with reducing inappropriate prescribing and medication burden in patients with multimorbidity [20–22].The PCP model was developed by the Central Catalonia Chronicity Research Group (C3RG), and its implementation in clinical practice is recommended by the Department of Health, Government of Catalonia (Spain) for elderly and frail patients with multimorbidity [23]. More recently, the PCP model has been proposed as an useful strategy to enhance both effective prescribing and adherence by including a qualitative assessment of non-adherence and a set of interventions aimed at improving medication adherence [24–26].

The aims of the study were to assess the impact of the PCP model in medication adherence and effective prescribing in patients with multimorbidity.

Methods

Study design and setting

This was a quasi-experimental (uncontrolled before–after) study in patients with multimorbidity admitted in a convalescent and rehabilitation ward in Sant Jaume de Manlleu Hospital, a 66-bed intermediate care step-down community hospital located close to Vic University Hospital, an acute care teaching hospital. Both are referral care centers for the Osona county, a mixed urban–rural district in Barcelona, Spain, population 160,000 inhabitants (3.3% aged 85 years or more). Older patients with complex needs are eligible for intermediate care when a functional decline due to an acute episode recommends rehabilitation and/or longer lengths of stay before hospital discharge. Recommendations from the CONSORT extension guidelines for pilot and feasibility trials adapted for quasi-experimental studies and ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE) were followed [27, 28].

Participants

Patients were consecutively considered for inclusion if they met the following eligibility criteria: older people (≥ 65 years) with ≥ 2 chronic conditions (from the expanded diagnostic clusters within the Johns Hopkins University Adjusted Clinical Groups (ACG) system) [29] who were receiving polypharmacy (≥ 5 regularly scheduled long-term (≥ 3 months) medications) before hospital admission. Patients were excluded from study participation if any of the following was applicable: limited life expectancy (using NECPAL CCOMS-ICO® tool criteria) [30], nursing home residents, or hospital admissions during the 6 months prior to inclusion in the study (to ensure an appropriate assessment of medication adherence prior to study intervention).

From April 2019 to February 2020, potential participants were enrolled in the study if informed consent was provided by them, or by their relatives in case of them being unable to provide consent, as approved by the ethics committee.

Intervention: patient-centered prescription model

Every patient's treatment plan was analyzed prior to discharge by a geriatrician and a hospital pharmacist through the 4-stage PCP model.

(i) Patient-centered step: A patient's global assessment by comprehensive geriatric assessment and calculation of the frailty index (Frail-VIG) [31] determines an individual therapeutic goal (prolonging survival, maintaining functionality, or prioritizing symptomatic control). This step additionally includes a qualitative assessment of patient adherence performed by a hospital pharmacist with the Spanish-version ARMS [24], helping to identify main non-adherence determinants (including high complexity medication regimens, adverse drug events, or poor knowledge or false beliefs about medications) and allowing subsequent tailored interventions. Written permission for conducting adherence assessments was obtained from the original developer of the English-version ARMS [32].

(ii) Diagnosis-centered step: Aims to guarantee medications fit individual therapeutic goal. It includes deprescribing strategies, thus simplifying regimen complexity. Both in this step and in the following, decisions concerning changes in the treatment plan are debated through a consensus meeting and agreed on by the geriatrician and the hospital pharmacist.

(iii) Medication-centered step: Reassess high-risk medications to prevent adverse events and simplify dosing regimens.

(iv) Therapeutic plan: Through this step, an individualized therapeutic plan is agreed with the patient and/or main caregiver. It includes motivational interviewing and pharmacotherapy counseling provided by the hospital pharmacist. To ensure an appropriate communication with community pharmacists and the primary care physician (which will be responsible for follow-up after the intervention), changes and suggestions relating to therapeutic plan are described and justified in a specific section as part of the hospital discharge report. Furthermore, ambulatory medication refilling by community pharmacies through multidose drug-dispensing systems is recommended for non-adherent patients with high medication regimen complexity (medication regimen complexity index (MRCI) [33] score ≥ 30) and/or very dependent for activities of daily living (Barthel index [34] < 40) and/or with cognitive impairment (Mini Mental State Examination score (MMSE) [35] < 25).

Data collection

Data collected are as follows: age, sex, length of stay, chronic conditions (from the expanded diagnostic clusters within the Johns Hopkins University ACG system), frailty index (Frail-VIG), Barthel index for activities of daily living, cognitive impairment (MMSE), individual therapeutic goal (based on the PCP model), medication management at home (medication administration (independent vs assisted), medication refill (independent vs assisted)), long-term medications (regularly scheduled and when required (*prn*) medications), hyperpolypharmacy (≥ 10 regularly scheduled long-term medications), medication adherence, regimen complexity, anticholinergic and/or sedative risk exposure, and potential inappropriate prescribing (PIP).

Demographic and medical data were collected from the patient's electronic medical records and by interviewing the patient and/or main caregiver. Frailty index, Barthel index, cognitive status, and medication management at home corresponded to the patient's status previous to hospitalization.

Medication adherence was assessed during a 6-month period before admission and 6-month period after discharge using the PDC [16]. PDC for all regularly scheduled long-term medications was estimated as the sum of the days supplied for each medication according with electronic linked pharmacy claim data. At least two prescription refill dates during a time period ≥ 90 days were required for each medication to calculate this ratio. The PDC rate was converted to a percentage based on the percentage of days covered by dispensed medication. Patients were considered adherent if PDC for each medication was ≥ 80% (excluding last refill).

Regimen complexity was assessed for all long-term medications (defined as regularly scheduled long-term

medications plus when required (*prn*) medications) on admission and discharge using the Spanish-version MRCI [36].

Anti-cholinergic and/or sedative risk exposure for regularly scheduled long-term medications was assessed on admission and discharge using the drug burden index (DBI) [37, 38].

PIP was considered on admission and discharge in any of the following circumstances: absence of evidence-based indication, dosing unnecessarily high considering the patient's specific therapeutic objectives, unacceptable adverse drug event, contraindicated drug–drug interaction, unnecessary therapeutic duplication, inappropriate dosing or pharmaceutical dosage form, or any prescription characterized as potentially inappropriate by the American Geriatrics Society 2019 Updated Beers criteria® [39].

Endpoints

The primary endpoint was the change in the proportion of adherent patients between pre-admission and after discharge for all regularly scheduled long-term medications.

Secondary endpoints included the change between pre-admission and after discharge of the following variables: mean PDC for all regularly scheduled long-term medications, number of regularly scheduled long-term medications, proportion of patients with hyperpolypharmacy, MRCI score for all long-term medications, DBI score for all regularly scheduled long-term medications, number of PIPs, and proportion of patients with ≥ 2 PIPs.

Sample size and statistical analysis

A sample size calculation was performed to detect a decline in the proportion of non-adherent patients using a two-sided paired-*t*-test estimation method. The proportion of non-adherent patients prior to intervention was estimated to be 75% (own estimate based on routine clinical practice data). A sample size of 92 patients would be sufficient to detect a 30% reduction with 80% power and a 5% significance (estimating a 20% loss).

Statistical analysis was performed using SPSS version 27.0 (IBM SPSS Statistics, USA).

Results for categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies and results for continuous variables as means and standard deviations (SD) if they followed a normal distribution, or as the median and inter-quartile range (IQR) if they did not follow a normal distribution.

Comparisons between the pre-admission and after-discharge groups were performed using Student's *t* test for paired data for parametric continuous variables, or Wilcoxon signed-rank test for non-parametric continuous variables. McNemar's test was applied to analyze the changes on categorical variables. Losses to follow-up during the 6-month period after discharge were excluded from medication adherence analyses but included on effective prescribing analyses.

Subgroup analysis was performed to explore the consistency of the intervention on main and secondary outcomes depending on patient frailty (Frail-VIG index 0–0.19 vs 0.20–0.35 vs > 0.35). Medication adherence–related outcomes were also analyzed considering patient autonomy for medication administration at home (independent vs assisted), and medication refills at home (independent vs assisted).

Multivariable logistic regression analysis restricted to non-adherent patients before admission was conducted to identify variables that significantly predicted improvements on primary outcome measure after study intervention. Multivariate model was performed on variables which had a P value < 0.05 at the bivariate analyses using stepwise regression.

Statistical significance was set at a two-sided P value of 0.05.

Results

Of the 256 patients discharged from the intermediate care facility during the study period, 93 non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy were included (Fig. 1). The average age was 83.0 (SD 6.1) years, and the majority were female (66%, $n = 61$). The patients had a median number of chronic conditions of 7.0 (IQR 4–12). About 81% ($n = 75$) had mild or moderate frailty, 54% ($n = 50$) had mild-to-moderate dependence for activities of daily living, and 43% ($n = 40$) had cognitive impairment. Consequently, maintaining functionality was the most prevalent individual therapeutic goal (80%, $n = 74$). Regarding medication management at home, more than a half of patients required some assistance for medication administration (50.5%, $n = 47$) or prescription refills (62.4%, $n = 58$). Further characteristics are shown in Table 1. No significant differences in baseline characteristics were identified between losses to follow-up and patients included in the medication adherence analysis except for sex, as losses to follow-up were 31% in males and 10% in females.

Intervention resulted in both an enhancement in medication adherence and effective prescribing (Table 2). The proportion of adherent patients for all regularly scheduled long-term medications increased from 22.1 to 51.9% ($P < 0.001$). Intervention also improved mean PDC and effective prescribing through a reduction on the number of regularly scheduled long-term medications, the proportion of patients exposed to hyperpolypharmacy, the MRCI, the DBI, the number of PIPs, and the proportion of patients with ≥ 2 PIPs.

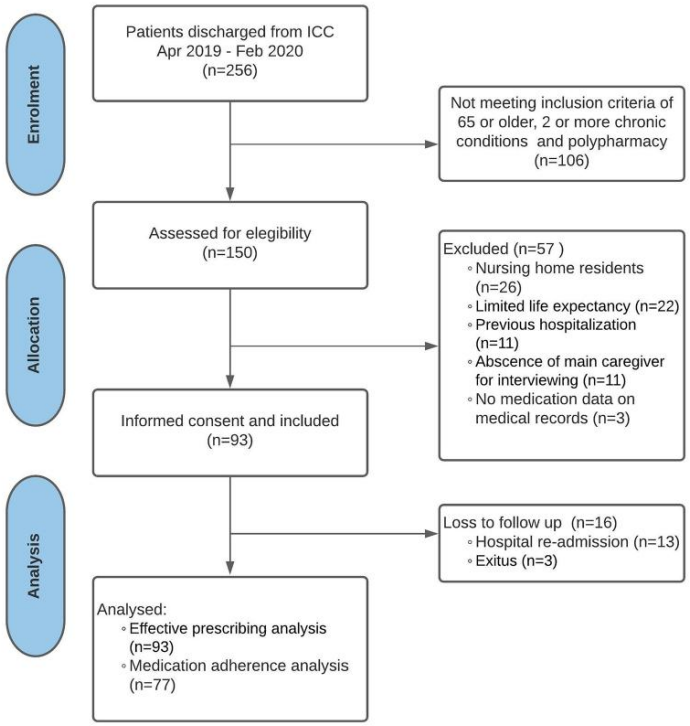


Fig. 1 Flow diagram: study participation and selection process. ICC Intermediate Care Center

Exploratory subgroup analyses for frailty status and patient autonomy with medication management at home were in most cases consistent with primary analyses (Online Resource). Frailty (mild or moderate to severe) versus non-frailty resulted in an increase in the proportion of patients with hyperpolypharmacy, number of regularly scheduled long-term medications, MRCI, DBI, and number of PIPs at pre-admission. Mildly frail patients compared with non-frail or moderately to severely frail patients showed a higher benefit from the intervention in terms of greater reduction on the number of regularly scheduled long-term medications and in the proportion of patients with hyperpolypharmacy. Declines on MRCI, number of PIPs, and proportion of patients with ≥ 2 PIPs were greater on frail versus non-frail patients. Furthermore, greater improvement in the proportion of adherent patients was shown in patients partially or totally assisted with medication management at home.

Twenty-eight (47%) out of 60 patients with non-adherence for all regularly scheduled long-term medications before admission became adherent after discharge due to study intervention. In multivariate analysis, being partially or totally assisted for medication refills at home [odds ratio (OR) = 5.5, 95% confidence interval (CI) 1.5, 20.0), $P = 0.010$], having ≤ 1 PIPs after discharge (OR = 14.5, 95% CI 1.8, 112.1, $P = 0.011$), and experiencing 1-point reduction on DBI between pre-admission and after discharge (OR = 6.2, 95% CI 1.5, 24.7, $P = 0.010$) significantly predicted improvements in the primary outcome measure.

Discussion

Findings from the present study support the benefit of a patient-centered prescription model for improving medication adherence and effective prescribing in non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy discharged

Table 1 Characteristics of non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy discharged from a convalescent and rehabilitation ward in an intermediate care center ($N = 93$)

Characteristic	
Age in years (mean (SD))	83.0 (6.1)
Sex (*n* (%))	
Male	32 (34.0)
Female	61 (66.0)
Length of stay in hospital, days (median (IQR))	37 (24.0–58.5)
Chronic conditions (median (IQR))	7.0 (4.0–12.0)
Frailty (Frail-VIG) (mean (SD))	0.28 (0.11)
No frailty (Frail-VIG < 0.2) (*n* (%))	15 (16.1)
Mild frailty (Frail-VIG 0.2–0.35) (*n* (%))	50 (53.8)
Moderate frailty (Frail-VIG 0.36–0.50) (*n* (%))	25 (26.9)
Severe frailty (Frail-VIG > 0.50) (*n* (%))	3 (3.2)
Activities of daily living (Barthel index) (median (IQR))	85 (15–100)
No dependency (Barthel index ≥ 95) (*n* (%))	26 (28.0)
Mild–moderate dependency (Barthel index 90–65) (*n* (%))	50 (53.8)
Moderate–severe dependency (Barthel index 60–25) (*n* (%))	15 (16.1)
Absolute dependency (Barthel index ≤ 20) (*n* (%))	2 (2.2)
Cognitive impairment	
Absence (equivalent to MMSE > 24) (*n* (%))	53 (57.0)
Mild (equivalent to MMSE 21–24) (*n* (%))	23 (24.7)
Moderate (equivalent to MMSE 10–20) (*n* (%))	17 (18.3)
Individual therapeutic goal (based on the PCP model)	
Prolonging survival (*n* (%))	17 (18.3)
Maintaining functionality (*n* (%))	74 (79.6)
Prioritizing symptomatic control (*n* (%))	2 (2.2)
Medication administration at home	
Independent (*n* (%))	46 (49.5)
Assisted (*n* (%))	47 (50.5)
Medication refill at home	
Independent (*n* (%))	35 (37.6)
Assisted (*n* (%))	58 (62.4)

SD standard deviation, *IQR* inter-quartile range, *MMSE* Mini Mental State Examination, *PCP* patient-centered prescription

from an intermediate care facility. In a cohort of patients, most of them with clinical frailty and dependence for activities of daily living, the study intervention appears to be consistently effective regardless of frailty severity or patient autonomy with medication management at home.

A growing literature has suggested the existence of a close link between effective prescribing and medication adherence in older patients with multimorbidity [11, 17, 25, 40]. To the best of our knowledge, this is the first clinical study to verify through routine practice conditions previous theoretical frameworks. Evidence from randomized controlled trials is still not available [41].

Comparisons between the current study and published literature for improvement in the proportion of adherent patients secondary to study intervention are challenging due to unclear adherence definitions, inadequate measurement of adherence outcomes, or heterogeneity of methods used for reporting multiple medication adherence [12, 28]. Multiple discretized PDC has shown to double specificity as compared to other quasi-objective adherence measures as the mean PDC [16]. This fact would justify the low adherence rates seen in the current study. Cross et al. reported an average increase in the absolute number of adherent participants of 12.8% for mixed educational and behavioral interventions aimed at improving medication adherence in older community-dwelling adults prescribed multiple long-term medications [10].In the light of previous result, the magnitude of the effect showed in current study seems to be of great importance.

Due to the complex nature of the study intervention, it is difficult to state which of the features were most responsible for the benefit in adherence we saw. In our view, main reasons for the success of study intervention include the following: a mixed approach with both behavioral and educational

Table 2 Impact of the intervention on medication adherence and effective prescribing scores between pre-admission and after discharge

	Change in scores between pre-admission and discharge (n (%)) or (mean ± SD))		Difference (n (%)) or (mean (95% CI))	P value
	Pre-admission ($n_1=77$) ($n_2=93$)*	After discharge ($n_1=77$) ($n_2=93$)*		
Adherent patients[a]	17 (22.1)	40 (51.9)	+23 (+29.8)	<0.001
PDC[b]	81.0 ± 15.7	91.6 ± 9.9	+10.6 (+7.7, +13.5)	<0.001
No. of regularly scheduled long-term medications[b]	8.8 ± 2.8	7.5 ± 2.7	−1.3 (−1.7, −0.9)	<0.001
Patients with hyper-polypharmacy (≥ 10 medications)[a]	35 (37.6)	20 (21.5)	−15 (−16.1)	<0.001
MRCI[b]	24.8 ± 10.7	22.5 ± 9.4	−2.2 (−3.4, −1.0)	<0.001
DBI[b]	0.99 ± 0.81	0.83 ± 0.69	−0.16 (−0.27, −0.05)	0.004
No. of PIPs	2.6 ± 1.5	1.0 ± 0.89	−1.6 (−1.8, −1.3)	<0.001
Patients with ≥ 2 PIPs[a]	68 (73.1)	18 (19.4)	−50 (−53.7)	<0.001

PDC proportion of days covered, *MRCI* medication regimen complexity index, *DBI* drug burden index, *PIP* potentially inappropriate prescribing, *SD* standard deviation, *CI* confidence interval

*Medication adherence and effective prescribing analyses are performed on a sample of $n_1=77$ and $n_2=93$ patients, respectively

[a]Categorical data and differences between pre-admission and post-discharge are presented as numbers (proportion)

[b]Continuous data are presented as mean (SD) and differences between pre-admission and post-discharge as mean (95% CI)

[c] + and − symbols signify the direction of change/difference between pre-admission and post-discharge scores

components, the development of patient-specific care plans based on patient's barriers identified through the qualitative assessment of medication adherence, the active involvement of patients and/or main caregivers with treatment choices, and multidisciplinary collaboration.

Published literature shows that mixed interventions are more effective at improving the proportion of people who satisfactorily adhere to their prescribed medications than educational or behavioral interventions alone [10]. Study intervention includes a range of behavioral (simplification of medication regimen, prevention of adverse drug events, and recommendation for ambulatory refilling through multidose drug-dispensing systems in patients who had a decreased medication management capacity) and educational/counseling strategies selected following a comprehensive and standardized methodology [25],thus confirming the previous statement. Moreover, matching interventions and factors related to patients' adherence has also been proposed as a key ingredient for successful interventions to improve adherence [42].For this purpose, a qualitative assessment of medication adherence through the Spanish-version ARMS scale was performed, aiming to provide tailored care [26]. Furthermore, shared decision-making to agree on an individualized care plan has been highlighted as main component for an optimum care model for patients with multimorbidity [43, 44].Shared decision-making is also considered a critical element of successful medication adherence by enhancing patient's active involvement in treatment choices [40]. In line with previous considerations, the PCP model pursues a shared decision-making by improving patient's knowledge and satisfaction with treatment choices through a motivational interview. Finally, the provision of coordinated care by multidisciplinary teams has been proposed as a strategy that could maximize the effectiveness of care for patients with multimorbidity [45, 46].Due to the complex nature of medication management of patients with multimorbidity, multidisciplinary collaboration involving geriatricians and hospital pharmacists is essential to achieve the best health outcomes.

In addition to the above potential drivers of intervention success, we cannot exclude the possibility that high prevalence of non-adherence before admission could have maximize the benefit derived from study intervention. This is supported by the fact that including non-adherent patients has been significantly associated with effective adherence interventions [47].

Numerous studies have evaluated efforts to reduce inappropriate prescribing, with most interventions focused on the use of explicit criteria and only a few considering patient-centered approaches [48, 49, 50]. Although most of the studies reported improvements in medication appropriateness, including reductions in medication burden or PIP,

just a few were performed in a hospital setting and even fewer in intermediate care facilities [51]. Because hospitalization often leads to increased medication burden for older patients, the benefits from the intervention are of even more significance. Furthermore, reduction shown in the proportion of patients with ≥ 2 PIPs might be clinically relevant considering the association of PIP with negative health outcomes and its cumulative effect [52–54]. Longer lengths of hospital stay in intermediate care facilities versus acute care settings is possibly an important facilitator for effective prescribing enhancements, allowing for greater time for optimizing the treatment plan. However, the number of PIPs which still prevails after hospital discharge warrant ambulatory interventions for further improvements in medication appropriateness.

As the frailty of patients increases, so does the number of long-term medications, prevalence of hyperpolypharmacy, regimen complexity, anticholinergic and sedative risk exposure, and PIP. This association has been previously documented [21, 55, 56],revealing that treatments are commonly not individualized, but rather are based on the same general recommendations for the whole population. Frail patients tend to show a higher benefit from the intervention in effective prescribing outcomes compared with non-frail individuals. This fact is highly significant due to increased vulnerability of frail patients to adverse drug events and to difficulties arising in self-managing complex regimens.

Subgroup analyses also raise the issue of caregiver influence on patient's medication adherence, as caregiver availability for medication management at home does not in itself guarantee an optimal medication adherence. These findings recognize the importance to engage them on strategies to improve medication adherence, as their own values and preferences might influence patient's medication adherence.

Furthermore, exploratory analysis suggests that the greater the impact of the intervention in improving effective prescribing in non-adherent patients, the greater the probability they benefit in terms of medication adherence. These results underscore the existence of a strong association between effective prescribing and medication adherence and the importance of address them as a whole.

Strengths and limitations

Study strengths include a pragmatic design, a frequently under-researched inpatient setting, and the use of reliable and validated medication adherence estimates. In addition, this study is the first to report results from an intervention arising from a qualitative assessment of medication adherence through the ARMS scale [24, 32].The PCP model has become a well-established therapeutic intervention for improving effective prescribing in our institution. This ensures the applicability of the study intervention. In any case, its adaptation to diverse settings will be feasible as long as the core components of the model are maintained.

Nevertheless, there are certain limitations that should be taken into consideration, mainly concerning study design and sample size. A quasi-experimental design was chosen due to ethical considerations, because a randomized design would have prevented some patients from benefitting from an intervention with known efficacy on medication appropriateness [21, 22, 57]. In addition, as the application of the PCP model has already been integrated in the routine clinical practice of our institution, randomization of patients to a control and intervention groups might have increased the risk of contamination bias. In any case, results must be interpreted in the context of main study limitations, including a small patient sample, the absence of a control group, and significant losses to follow-up. Although the sample size was valid to demonstrate improvements in medication adherence, the study was not powered enough for exploratory analysis. Thus, results from subgroups and multivariate analysis warrant further investigation.

Prescription refills are not equivalent to administration of medication so adherence measures might be overestimated. Nonetheless, the availability of adherence rates for each patient's medication to estimate primary outcome measure enhances confidence on its validity.

Medication appropriateness and effective prescribing are both close but not interchangeable terms. The latest additionally considers discussion of solutions to patients' perceived barriers to obtaining and taking medications that are part of an agreed-upon treatment plan [58]. We firmly believe study intervention fits previous definition despite not having capture this conceptual dimension through standardized measures.

Implications

In the light of present findings, comprehensive geriatric assessment should recognize patients' non-adherence determinants through qualitative adherence assessments to ensure tailored interventions for improving effective prescribing. Consideration of frailty status could be important for guiding effective prescribing interventions, as frail patients appear to obtain greater benefits from study interventions. Given the shorter life expectancy of frail patients, a lower time to benefit from effective prescribing improvements might minimize the impact of previous statement. Further research is needed to identify patients that would benefit the most from the intervention. Future efforts should be made in the context of multicenter cluster randomized

trials to provide solid scientific evidence. Multilevel strategies and continuity of care involving primary care physicians and community pharmacists are mandatory to more effectively lessen PIP and to continue improving medication adherence rates. Research to better understand the implications of effective prescribing on medication adherence in older adults prescribed multiple medications would be well warranted.

Conclusions

The PCP model provides significant effective prescribing and medication adherence enhancements in non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy, regardless of frailty severity or patient autonomy with medication management at home.

Mixed behavioral and educational interventions, tailored care based on patient's medication adherence barriers, agreement of patients and/or main caregivers with provided interventions, and multidisciplinary collaboration could be the core components for successful interventions aiming to improve medication adherence.

Our findings further suggest that frail patients tend to show a higher benefit from the intervention in effective prescribing.

Supplementary information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s00228-021-03207-9.

Acknowledgements The authors sincerely thank study participants and their family members for their participation and interest in the study. The assistance of medical and nurse facility staff is gratefully acknowledged, including Mr. Antoni Casals, Mr. Joan Carles Rovira, Mrs. Anna Torné, and Mrs. Anna Ribera. We are also very grateful to Mrs. Jennifer McIntosh for reviewing our manuscript for clarity.

Author contribution All authors contributed to the study conception and design. González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E, and Molist-Brunet N performed material preparation, data collection, and analysis. González-Bueno J wrote the first draft of the manuscript, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding This study was partially supported by funding provided by the Catalan Society of Clinical Pharmacy through the Route of Excellence awards. The funding organization had no involvement in the study design, data collection, analysis and interpretation, writing of the manuscript, and submission for publication. No other sources of funding were used to assist in the conduct of this study or preparation of this article.

Availability of data and material The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Code availability Not applicable.

Declarations

Ethics approval This study (ID: PR223) was approved by the Ethics and Clinical Research Committee of the Osona Foundation for Research and Health Education – Vic Consortium Hospital, Barcelona, Spain. The authors certify that the study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Consent to participate and consent for publication Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

1. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA (2008) Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy 28(4):437–443. https://doi.org/10.1592/phco.28.4.437
2. World Health Organization (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed 31 Mar 2021
3. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA et al (2012) A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol 73(5):691–705. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
4. Lehane E, McCarthy G (2007) Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. Int J Nurs Stud 44(8):1468–1477. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010
5. Spencer-Bonilla G, Quiñones AR, Montori VM (2017) Assessing the burden of treatment. J Gen Intern Med 32(10):1141–1145. https://doi.org/10.1007/s11606-017-4117-8
6. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G (2004) Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci 59(3):255–263. https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.m255
7. Marengoni A, Onder G (2015) Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity: a cascade of failure. BMJ 350:h1059. https://doi.org/10.1136/bmj.h1059
8. George J, Elliott RA, Stewart DC (2008) A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. Drugs Aging 25(4):307–324. https://doi.org/10.2165/00002512-200825040-00004
9. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B (2016) Interventions for improving adherence to treatment in patients with multiple pathologies: overview of systematic reviews. Aten Primaria 48(2):121–130. https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.02.012
10. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J (2020) Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. Cochrane Database Syst Rev 5(5):CD012419. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012419.pub2
11. Marengoni A, Monaco A, Costa E et al (2016) Strategies to improve medication adherence in older persons: consensus statement from the Senior Italia Federanziani Advisory Board. Drugs Aging 33(9):629–637. https://doi.org/10.1007/s40266-016-0387-9

12. Pednekar PP, Ágh T, Malmenäs M et al (2019) Methods for measuring multiple medication adherence: a systematic review. Value Health 22(2):139–156. https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.08.006
13. Lam WY, Fresco P (2015) Medication adherence measures: an overview. Biomed Res Int 2015:217047. https://doi.org/10.1155/2015/217047
14. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM et al (2015) Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. Transl Behav Med 5(4):470–482. https://doi.org/10.1007/s13142-015-0315-2
15. Nguyen TMU, La CA, Cottrell N (2014) What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 77(3):427–445. https://doi.org/10.1111/bcp.12194
16. Pednekar P, Malmenas MM, Ágh T, Bennett B, Peterson A (2017) Measuring multiple medication adherence—which measure when? In: Value & outcomes spotlight. ISPOR— Pro Soc Health Econ Outcomes Res. https://www.ispor.org/docs/default-source/publications/newsletter/measuring_multiple_medication_adherence_which_measure_when.pdf?sfvrsn=f9946e55_0. Accessed 31 Mar 2021
17. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB et al (2015) Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. Patient Educ Couns 98(1):102–110. https://doi.org/10.1016/j.pec.2014.09.015
18. Thompson W, Lundby C, Graabæk T et al (2018) Tools for deprescribing in frail older persons and those with limited life expectancy: a systematic review. J Am Geriatr Soc 67(1):172–180. https://doi.org/10.1111/jgs.15616
19. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M et al (2018) PCNE definition of medication review: reaching agreement. Int J Clin Pharm 40(5):1199–1208. https://doi.org/10.1007/s11096-018-0696-7
20. Molist Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J et al (2014) Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: a patient-centered approach. Eur Geriatr Med 5(1):66–71. https://doi.org/10.1016/j.eurger.2013.10.011
21. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E et al (2020) Optimizing drug therapy in frail patients with type 2 diabetes mellitus. Aging Clin Exp Res 32(8):1551–1559. https://doi.org/10.1007/s40520-019-01342-z
22. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J et al (2021) Therapeutic optimization through goal-oriented prescription in nursing homes. Int J Clin Pharm 43(4):990–997. https://doi.org/10.1007/s11096-020-01206-x
23. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut (2019) Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). https://saludweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf. Accessed 23 Jul 2021
24. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B (2017) Spanish translation and cross-cultural adaptation of the ARMS-scale for measuring medication adherence in polypathological patients. Aten Primaria 49(8):459–464. https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.11.008
25. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Ollero-Baturone M, Santos-Ramos B (2019) Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. Eur J Hosp Pharm 26(1):39–45. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-001240
26. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C (2018) Patient-centered prescription model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. Farm Hosp 42(3):128–134. https://doi.org/10.7399/fh.10961
27. Lancaster GA, Thabane L (2019) Guidelines for reporting non-randomised pilot and feasibility studies. Pilot Feasibility Stud 5:114. https://doi.org/10.1186/s40814-019-0499-1
28. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J et al (2018) ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). Ann Intern Med 169(1):30–35. https://doi.org/10.7326/M18-0543
29. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA (2011) Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. Br J Gen Pract 61(582):e12–e21. https://doi.org/10.3399/bjgp11X548929
30. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C et al (2017) Utility of the NECPAL CCOMS-ICO© tool and the Surprise Question as screening tools for early palliative care and to predict mortality in patients with advanced chronic conditions: a cohort study. Palliat Med 31(8):754–763. https://doi.org/10.1177/0269216316676647
31. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Espaulella J et al (2018) Frail-VIG index: a concise frailty evaluation tool for rapid geriatric assessment. BMC Geriatr 18(1):1–12. https://doi.org/10.1186/s12877-018-0718-2
32. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA (2009) Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. Value Health 12(1):118–123. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x
33. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K (2004) Development validation of the medication regimen complexity index. Ann Pharmacother 38(9):1369–1376. https://doi.org/10.1345/aph.1D479
34. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ et al (2018) Multimorbidity care model: recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Health Policy (New York) 122(1):4–11. https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.09.006
35. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF (1993) Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. JAMA J Am Med Assoc 269(18):2386–2391. https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500180078038
36. Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Cañamares-Orbis I et al (2016) Cross-cultural adaptation and validation of the medication regimen complexity index adapted to Spanish. Ann Pharmacother 50(11):918–25. https://doi.org/10.1177/1060028016656385
37. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM et al (2007) A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. Arch Intern Med 167(8):781–787. https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.781
38. Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, Ryan C, Williams DJ, Bennett K (2018) Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. BMJ Open 8(7):1–8. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022500
39. Fick DM, Semla TP, Steinman M et al (2019) American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 67(4):674–694. https://doi.org/10.1111/jgs.15767
40. Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J et al (2017) Recommendations for providers on person-centered approaches to assess and improve medication adherence. J Gen Intern Med 32(1):93–100. https://doi.org/10.1007/s11606-016-3851-7
41. Vasilevskis EE, Shah AS, Hollingsworth EK et al (2019) A patient-centered deprescribing intervention for hospitalized older patients with polypharmacy: rationale and design of the Shed-MEDS randomized controlled trial. BMC Health Serv Res 19(1):165–177. https://doi.org/10.1186/s12913-019-3995-3

42. Allemann SS, Nieuwlaat R, van den Bemt BJF, Hersberger KE, Arnet I (2016) Matching adherence interventions to patient determinants using the theoretical domains framework. Front Pharmacol 7(429):1–11. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00429
43. Multimorbidity: clinical assessment and management (2016) NICE guideline. National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/ng56/resources/multimorbidity-clinical-assessment-and-management-pdf-1837516654789. Accessed 31 Mar 2021
44. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ et al (2018) Multimorbidity care model: recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Health Policy 122(1):4–11. https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.09.006
45. The Academy of Medical Sciences (2018) Multimorbidity: a priority for global health research. Acad Med Sci. https://acmedsci.ac.uk/file-download/82222577. Accessed 31 Mar 2021
46. Liau SJ, Lalic S, Sluggett JK et al (2021) Medication management in frail older people: consensus principles for clinical practice, research, and education. J Am Med Dir Assoc 22(1):43–49. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.004
47. Allemann SS, Nieuwlaat R, Navarro T, Haynes B, Hersberger KE, Arnet I (2017) Congruence between patient characteristics and interventions may partly explain medication adherence intervention effectiveness: an analysis of 190 randomized controlled trials from a Cochrane systematic review. J Clin Epidemiol 91:70–79. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.07.011
48. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM et al (2018) Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev 9(9):CD008165. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4
49. Dills H, Shah K, Messinger-Rapport B, Bradford K, Syed Q (2018) Deprescribing medications for chronic diseases management in primary care settings: a systematic review of randomized controlled trials. J Am Med Dir Assoc 19(11):923–35.e2. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.06.021
50. Thillainadesan J, Gnjidic D, Green S, Hilmer SN (2018) Impact of deprescribing interventions in older hospitalised patients on prescribing and clinical outcomes: a systematic review of randomised trials. Drugs Aging 35(4):303–319. https://doi.org/10.1007/s40266-018-0536-4
51. Petersen AW, Shah AS, Simmons SF et al (2018) Shed-MEDS: pilot of a patient-centered deprescribing framework reduces medications in hospitalized older adults being transferred to inpatient postacute care. Ther Adv Drug Saf 9(9):523–533. https://doi.org/10.1177/2042098618781524
52. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S (2015) Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. Eur J Clin Pharmacol 71(12):1525–1533. https://doi.org/10.1007/s00228-015-1950-8
53. Moriarty F, Bennett K, Kenny RA, Fahey T, Cahir C (2020) Comparing potentially inappropriate prescribing tools and their association with patient outcomes. J Am Geriatr Soc 68(3):526–534. https://doi.org/10.1111/jgs.16239
54. Weir DL, Lee TC, McDonald EG, Motulsky A, Abrahamowicz M, Morgan S, Buckeridge D, Tamblyn R (2020) Both new and chronic potentially inappropriate medications continued at hospital discharge are associated with increased risk of adverse events. J Am Geriatr Soc 68(6):1184–1192. https://doi.org/10.1111/jgs.16413
55. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero, Inzitari M, Martínez-Velilla N (2018) The relationship between frailty and polypharmacy in older people: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 84(7):1432–44. https://doi.org/10.1111/bcp.13590
56. Muhlack DC, Hoppe LK, Saum KU, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B (2019) Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. Age Ageing 49(1):20–25. https://doi.org/10.1093/ageing/afz127
57. Molist Brunet N, Espaulella Panicot J, Sevilla-Sánchez D et al (2015) A patient-centered prescription model assessing the appropriateness of chronic drug therapy in older patients at the end of life. Eur Geriatr Med 6(6):565–569. https://doi.org/10.1016/j.eurger.2015.07.008
58. Kuntz JL, Safford MM, Singh JA et al (2014) Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: a qualitative review of research findings. Patient Educ Couns 97(3):310–326. https://doi.org/10.1016/j.pec.2014.08.021

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Electronic Supplementary Material 1: Impact of the intervention on medication adherence and effective prescribing scores between pre-admission and after discharge depending on frailty status

	Change in scores between pre-admission & discharge [n (%)] or [Mean ± SD)]		Difference [n (%)] or [Mean (95% CI)]	*p* value
	Pre-admission ($n_1 = 77$) ($n_2 = 93$)*	After discharge ($n_1 = 77$) ($n_2 = 93$)*		
Adherent patients[a]				
No frailty (Frail-VIG <0.2)	2 (2.6)	8 (10.4)	+6 (+7.8)	0.070
Mild Frailty (Frail-VIG 0.2-0.35)	11 (14.3)	20 (26.9)	+9 (+11.7)	0.035
Moderate or severe frailty (Frail-VIG >0.35)	4 (5.2)	12 (15.6)	+8 (+10.4)	0.021
PDC[b]				
No frailty (Frail-VIG <0.2)	78.4 ± 19.6	91.5 ± 7.7	+13.0 (+3.0, +23.1)	0.015
Mild Frailty (Frail-VIG 0.2-0.35)	79.2 ± 16.2	90.2 ± 11.6	+11.0 (+7.2, +14.7)	<0.001
Moderate or severe frailty (Frail-VIG >0.35)	87.1 ± 9.0	95.0 ± 5.1	+7.9 (+3.4, +12.5)	0.002
No. of regularly scheduled long-term medications[b]				
No frailty (Frail-VIG <0.2)	7.1 ± 1.4	6.1 ± 2.0	-0.9 (-1.9, 0.1)	0.063
Mild Frailty (Frail-VIG 0.2-0.35)	8.4 ± 2.8	6.7 ± 2.2	-1.7 (-2.3, -1.1)	<0.001
Moderate or severe frailty (Frail-VIG >0.35)	10.5 ± 2.6	9.7 ± 2.7	-0.8 (-1.6, 0.0)	0.049
Patients with hyperpolypharmacy (≥10 medications)[a]				
No frailty (Frail-VIG <0.2)	1 (1.1)	--	-1 (-1.1)	N/A
Mild Frailty (Frail-VIG 0.2-0.35)	15 (16.1)	5 (5.4)	-10 (-10.7)	0.002
Moderate or severe frailty (Frail-VIG >0.35)	19 (20.4)	15 (16.1)	-4 (-4.3)	0.219
MRCI[b]				
No frailty (Frail-VIG <0.2)	17.4 ± 5.6	16.5 ± 4.6	-0.8 (-3.8, 2.1)	0.550
Mild Frailty (Frail-VIG 0.2-0.35)	23.2 ± 10.6	20.8 ± 9.1	-2.4 (-3.8, -0.9)	0.002
Moderate or severe frailty (Frail-VIG >0.35)	31.5 ± 9.5	28.9 ± 8.5	-2.7 (-5.3, 0.0)	0.048
DBI[b]				
No frailty (Frail-VIG <0.2)	0.47 ± 0.42	0.30 ± 0.44	-0.17 (-0.35, 0.00)	0.055
Mild Frailty (Frail-VIG 0.2-0.35)	0.94 ± 0.78	0.78 ± 0.70	-0.17 (-0.30, -0.03)	0.018
Moderate or severe frailty (Frail-VIG >0.35)	1.35 ± 0.87	1.2 ± 0.60	-0.15 (-0.42, 0.12)	0.264
No. of PIPs[b]				
No frailty (Frail-VIG <0.2)	2.0 ± 1.1	0.7 ± 0.6	-1.3 (-1.9, -0.6)	0.001
Mild Frailty (Frail-VIG 0.2-0.35)	2.5 ± 1.4	1.0 ± 0.9	-1.6 (-1.9, -1.2)	<0.001
Moderate or severe frailty (Frail-VIG >0.35)	2.9 ± 1.7	1.1 ± 0.9	-1.7 (-2.3, -1.2)	<0.001
Patients with ≥2 PIPs[a]				
No frailty (Frail-VIG <0.2)	9 (9.7)	1 (1.1)	-8 (-8.6)	0.008
Mild Frailty (Frail-VIG 0.2-0.35)	36 (38.7)	8 (8.6)	-28 (-30.1)	<0.001
Moderate or severe frailty (Frail-VIG >0.35)	23 (24.7)	7 (7.5)	-16 (-17.2)	<0.001

*Medication adherence and effective prescribing analyses are performed on a sample of $n_1 = 77$ (no frailty n = 14, mild frailty n= 44, moderate to severe frailty n = 19) and $n_2 = 93$ (no frailty n = 15, mild frailty n= 50, moderate to severe frailty n = 28) patients, respectively. *PDC* Proportion of Days Covered, *MRCI* Medication Regimen Complexity Index, *DBI* Drug Burden Index, *PIP* Potentially inappropriate prescribing, *SD* Standard deviation, *CI* Confidence interval *N/A* not applicable. [a] Categorical data and differences between pre-admission & post-discharge are presented as number (proportion). [b] Continuous data are presented as mean (SD) and differences between pre-admission & post-discharge as mean (95% CI). [c] + and – symbols signify the direction of change/difference between pre-admission and post-discharge scores.

Electronic Supplementary Material 2: Impact of the intervention on medication adherence depending on patient autonomy for medication administration and refills at home

	Change in scores between pre-admission & discharge [n (%)] or [Mean ± SD]		Difference [n (%)] or [Mean (95% CI)]	*p* value
	Pre-admission (n = 77)	After discharge (n = 77)		
Adherent patients[a]				
- Depending on patient autonomy for medication administration				
Independent	9 (11.7)	18 (23.4)	+9 (+11.7)	0.035
Assisted	8 (10.4)	22 (28.6)	+14 (+18.2)	0.001
- Depending on patient autonomy for medication refills				
Independent	8 (10.4)	12 (15.6)	+4 (+5.2)	0.289
Assisted	9 (11.7)	28 (36.4)	+19 (+24.7)	<0.001
PDC[b]				
- Depending on patient autonomy for medication administration				
Independent	77.3 ± 18.0	89.0 ± 11.7	+11.7 (+7.3, +16.0)	<0.001
Assisted	86.0 ± 10.2	95.1± 4.9	+9.1 (+5.4, +12.9)	<0.001
- Depending on patient autonomy for medication refills				
Independent	76.0 ± 19.6	89.0 ± 12.6	+13.0 (+7.8, +18.1)	<0.001
Assisted	85.0 ± 10.3	93.7 ± 6.4	+8.7 (+5.4, +12.0)	<0.001

PDC Proportion of Days Covered, *SD* Standard deviation, *CI* Confidence interval. [a] Categorical data and differences between pre-admission & post-discharge are presented as number (proportion). [b] Continuous data are presented as mean (SD) and differences between pre-admission & post-discharge as mean (95% CI). [c] + and – symbols signify the direction of change/difference between pre-admission and post-discharge scores.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

A lo largo de las próximas páginas, vamos a analizar la relevancia, fortalezas, puntos débiles, y futuras implicaciones que derivan del diseño y evaluación del impacto de la, a nuestro juicio, primera estrategia de adecuación de la prescripción y mejora de la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

Es cierto que, paralelamente a la escritura de este trabajo, se está desarrollando una iniciativa próxima a la nuestra [213], orientada a adecuar la prescripción mediante una atención centrada en la persona, con objeto de influir positivamente en la carga terapéutica y adherencia a la medicación en pacientes vulnerables. Sin embargo, se trata de una estrategia carente de resultados en el momento actual.

El diseño y la evaluación del impacto de una nueva versión del Modelo PCP como estrategia para adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad ha sido desde el inicio el principal objetivo de esta tesis doctoral. Sin embargo, esta meta no ha podido ser alcanzada sin una serie de pasos previos, de naturaleza eminentemente metodológica, destinados a permitir una adecuada traslación del conocimiento científico a la práctica clínica.

Por ello, la adaptación transcultural del cuestionario ARMS al castellano o la identificación de intervenciones potencialmente útiles en pacientes con multimorbilidad a través de un panel de expertos basado en metodología Delphi representan hitos igualmente importantes que la conceptualización de una nueva versión del Modelo PCP como estrategia para mejorar la adherencia a partir del conocimiento previo, o el posterior estudio de validación de la estrategia mediante un diseño cuasiexperimental.

En todo caso, el principal objetivo de esta investigación ha sido alcanzado. Es decir, nuestros resultados respaldan el beneficio de la nueva versión del Modelo PCP en la adecuación de la prescripción y mejora de la adherencia terapéutica en una muestra de pacientes mayores con multimorbilidad, no institucionalizados, expuestos a polifarmacia, y procedentes de un centro de atención intermedia.

El beneficio de la intervención se concreta en una mejora de múltiples variables de resultado relacionadas con la adherencia terapéutica (aumento en la proporción de pacientes adherentes y de la tasa promedio de recogida de la medicación), y con la adecuación de la prescripción (disminución del número de medicamentos crónicos, de la proporción de pacientes con polifarmacia excesiva, de la complejidad del régimen terapéutico, de la carga anticolinérgica y/o sedante, del número de PPI y de la proporción de pacientes expuestos a dos o más de éstas).

Disponemos de una literatura creciente que sugiere la existencia de una relación estrecha entre la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica, especialmente en pacientes crónicos con multimorbilidad [142,212,214]. Dichos trabajos respaldan la necesidad de adecuar la prescripción como pilar estratégico de toda intervención que pretenda mejorar al mismo tiempo la adherencia terapéutica. Presentamos, a nuestro entender, los resultados del primer estudio clínico prospectivo que confirman, a través de una práctica clínica de sólida implementación, los postulados previos.

5.1 PRINCIPALES HALLAZGOS

5.1.1 EN RELACIÓN CON EL DISEÑO DE LA ESTRATEGIA

A continuación, se detallan los principales hallazgos derivados de las tres etapas conducentes al diseño de una estrategia de optimización de la farmacoterapia en pacientes con multimorbilidad.

5.1.1.1 ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DEL CUESTIONARIO ARMS

Se ha obtenido una versión adaptada al español del cuestionario ARMS (ARMS-e), adecuada para la medida de la adherencia en pacientes con multimorbilidad. Este estudio representa un primer paso necesario en el diseño de una estrategia ambiciosa de mejora de la adherencia en pacientes con multimorbilidad.

Aunque disponemos de múltiples cuestionarios para medir la adherencia en pacientes con enfermedades crónicas aisladas [215], la literatura es escasa cuando se trata de pacientes en los que se combinan múltiples patologías.

La validación del cuestionario ARMS en pacientes polimedicados con multimorbilidad [34] y el posterior análisis de la comprensibilidad del ARMS-e en pacientes no institucionalizados con multimorbilidad, facilitan su aplicabilidad a estas poblaciones en lugar de otros cuestionarios ideados originalmente para ser aplicados en pacientes con patologías crónicas aisladas [216,217].

La alfabetización en salud presenta una relación directa con la adherencia terapéutica [218]. Por ello, es necesario disponer de cuestionarios adecuados a pacientes con un bajo nivel sociocultural, dado que representan un segmento de la población especialmente vulnerable a la falta de adherencia y sus repercusiones clínicas. En este sentido, el cuestionario ARMS cuenta entre sus fortalezas haber sido validado originalmente en pacientes con un bajo nivel de alfabetización, presentando una mayor correlación con medidas basadas en registros de dispensación de la medicación que el cuestionario *Morisky Medication Adherence Scale*. A ello hay que sumar la excelente comprensibilidad mostrada en nuestro estudio por el cuestionario ARMS-e. En consecuencia, consideramos adecuado su empleo en estas poblaciones en detrimento de otros cuestionarios de mayor complejidad, como el BMQ [36] o *The Medication Adherence Report Scale* (MARS) [219].

La falta de adherencia se caracteriza por un origen multifactorial, siendo múltiples las barreras o determinantes que pueden condicionar una adherencia subóptima en el paciente crónico. A su vez, en un mismo paciente podemos encontrarnos la coexistencia de varias de ellas. Es necesario por tanto un abordaje individualizado de la adherencia en el paciente con multimorbilidad, de modo que la provisión de cuidados esté condicionada por la naturaleza de las barreras de adherencia detectadas en cada caso [220,221]. En este sentido, la organización de las preguntas del cuestionario ARMS-e en dos subescalas relacionadas con la administración y recogida de la medicación potencia la correcta identificación de barreras y la posterior aplicación de estrategias individualizadas para la mejora de la adherencia. No obstante, la complejidad del origen de la falta de adherencia en el paciente con multimorbilidad va más allá de estos dos procesos de gestión de la medicación (administración y recogida de la medicación). Por ello, es necesario reflexionar sobre el modo en que las preguntas del cuestionario ARMS-e se relacionan con los principales factores determinantes de adherencia observados en la población mayor (ver Figura 15 y apartado 1.6.4).

5.1.1.2 INTERVENCIONES ADECUADAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD.

A través de una metodología estandarizada, se identificaron un total de 16 intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad. Cinco intervenciones fueron categorizadas como educativas, seis como conductuales y cinco se relacionaron con otros aspectos de interés. Este estudio representa una etapa crítica para el diseño de una estrategia para la mejora de la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad útil, escalable, y basada en la evidencia científica.

De acuerdo con la bibliografía disponible, se trata del primer estudio que, por medio de una metodología Delphi, identifica intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia en pacientes con multimorbilidad. La metodología Delphi ya ha sido aplicada al campo de la adecuación de la prescripción [222–225]. Sin embargo, carecemos de estudios similares centrados específicamente en el ámbito de la adherencia terapéutica, con excepción del promovido por Clyne *et al*. (2012) [226]. En todo caso, dicha investigación tuvo por objeto identificar intervenciones útiles para mejorar la adherencia en la población general.

Nuestro estudio, en consonancia con los resultados de Clyne *et al*. (2012) [226], resalta la necesidad de potenciar las intervenciones educativas como herramienta estratégica de mejora de la adherencia. Estas intervenciones idealmente han de proporcionarse en un contexto de toma de decisiones compartidas, tal y como proponen Bosworth, *et al*. (2017) [214]. Por otro lado, nuestros resultados orientan a la necesidad de mejorar el grado de conocimiento respecto a la naturaleza y características de la farmacoterapia de los pacientes por parte de sus cuidadores. Este hecho cobra especial relevancia en el paciente mayor con multimorbilidad, dada su mayor fragilidad y dependencia y en consecuencia, el frecuente papel protagonista del cuidador en la gestión de la medicación ambulatoria. No obstante, el papel del cuidador en la adherencia del paciente con multimorbilidad es un campo hasta la fecha insuficientemente explorado.

De acuerdo con los integrantes del panel de expertos, la potenciación de la comunicación entre pacientes y profesionales sanitarios es otra intervención que ha de integrarse en la práctica clínica. Esta conclusión ha sido alcanzada por otros autores [227]. En todo caso, creemos que no solo es fundamental un fácil acceso de los pacientes a los profesionales sanitarios, sino también entre estos últimos, considerando los diferentes actores que interactúan en torno a la utilización del medicamento.

La complejidad farmacoterapéutica se ha relacionado con una menor adherencia, un mayor número y duración de ingresos hospitalarios, y una mayor mortalidad [90–93]. Por ello, no es extraña la importancia otorgada por nuestros resultados a la necesidad de aplicar en el paciente con multimorbilidad intervenciones que permitan bien gestionar la complejidad de la farmacoterapia a través de sistemas personalizados de dosificación, o bien, disminuirla, equilibrando la carga terapéutica a las capacidades de cada paciente [14]. Esto último supone la necesidad de implementar intervenciones para mejorar la adherencia desde el mismo momento de la prescripción. Y por ello, la adecuación de la prescripción no puede ser un elemento externo al ámbito de la adherencia, sino que ambos han de encontrarse íntimamente ligados.

Otro punto clave de nuestros resultados es la necesidad de emplear intervenciones de carácter multicomponente, resultado ya recalcado en anteriores investigaciones [127,221,226]. De hecho, este punto representa una premisa básica de este trabajo, basada en que la combinación de diferentes intervenciones (escenarios, según la terminología Delphi) proporcionará un resultado superior al de los componentes por separado. Esta premisa ha sido avalada recientemente por Cross *et al*. (2020) [131], a través de una revisión sistemática de ensayos clínicos realizados en pacientes mayores expuestos a polifarmacia.

A su vez, destacamos la necesidad de individualizar las intervenciones como elemento crítico para mejorar la adherencia terapéutica de los pacientes con multimorbilidad. En pacientes con complejidad clínica, y en los que la falta de adherencia tiende a presentar un carácter multifactorial, la personalización de la intervención ha de ser un requisito fundamental [221].

Es reseñable también el hecho de que la inmensa mayoría de los panelistas tuviesen experiencia bien en adherencia terapéutica, o bien, en la atención al paciente crónico, siendo una minoría aquellos que simultaneaban en su experiencia ambos campos de conocimiento. Este hallazgo pone en relieve la necesidad de potenciar el conocimiento de los profesionales sanitarios al cargo de la atención a pacientes crónicos sobre las repercusiones clínicas de la adherencia y las mejores estrategias para su adecuada gestión.

5.1.1.3 CONCEPTUALIZACIÓN DE LA NUEVA VERSIÓN DEL MODELO DE PRESCRIPCIÓN CENTRADO EN LA PERSONA

Son muchos los recursos y el tiempo dedicados a mejorar la adherencia terapéutica de los pacientes con multimorbilidad, habiéndose obtenido hasta el momento resultados generalmente modestos. Esta situación resalta la necesidad de un nuevo enfoque en la mejora de la adherencia terapéutica de estos pacientes.

Este trabajo pretende sentar las bases de un modelo de cambio respecto al abordaje de la adherencia en el paciente con multimorbilidad. Para ello, y por medio de la resolución de un caso clínico, propone una nueva conceptualización del Modelo PCP, como herramienta no solo para la adecuación de la prescripción, sino también para la mejora de la adherencia terapéutica. Con este objetivo, se nutre del desarrollo metodológico iniciado con la adaptación transcultural del cuestionario ARMS y la identificación de intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia mediante metodología Delphi, para la obtención final de un modelo de práctica clínica que permita a un mismo tiempo adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad.

Se proporciona, por tanto, una aproximación teórica a una realidad compleja a la que nos enfrentamos diariamente en nuestra actividad clínica. Ante estas situaciones, solemos actuar de un modo más o menos intuitivo. Sin embargo, con objeto de maximizar la eficiencia de nuestras intervenciones, debemos aplicar patrones de actuación que tengan visos de ser efectivos y eficientes.

En este sentido, la nueva versión del Modelo PCP representa una estrategia innovadora, conceptualmente rigurosa y, ante todo, de aplicación factible. Dicha propuesta integra dentro de las cuatro etapas del Modelo PCP aquellas intervenciones que previamente han sido identificadas como adecuadas para mejorar la adherencia en el paciente con multimorbilidad [228]. De este modo, y partiendo de una evaluación multidimensional de la adherencia en el contexto de una valoración centrada en la persona, pretende mejorar la adherencia del paciente mediante una adecuación de su farmacoterapia a sus preferencias y pronóstico vital.

Todo lo anterior es inalcanzable si no partimos de una valoración geriátrica integral. Este elemento diferencia al Modelo PCP de otras herramientas de adecuación de la prescripción, entre las que se encuentran los criterios explícitos o las escalas para el cálculo de la carga anticolinérgica [156,196,203]. No obstante, si el Modelo PCP tiene vocación de mejorar la adherencia terapéutica además de la adecuación de la prescripción, la valoración geriátrica integral ha de incluir una valoración cualitativa de la adherencia. De este modo, se conseguirá la identificación de las barreras de adherencia del paciente, y la posterior personalización del plan de cuidados.

En coherencia con lo anterior, nuestra aproximación resalta la utilidad de los cuestionarios como herramientas útiles en la caracterización del perfil de adherencia de los pacientes. Entre las limitaciones de los cuestionarios destacamos la frecuente existencia de un efecto techo, especialmente manifiesto tras la realización de medidas repetidas en el transcurso del tiempo [39,229,230]. Por ello, no debemos obviar la utilidad complementaria de otros estimadores de adherencia, especialmente aquellos basadas en registros de dispensación, especialmente útiles en el análisis temporal de la adherencia.

A su vez, este trabajo contribuye a sensibilizar a los profesionales sanitarios sobre la existencia de diferentes etapas dentro de la adherencia (iniciación, implementación y discontinuación) [4], insuficientemente consideradas en el entorno de la práctica clínica, y sin embargo relevantes, por cuanto los factores que las afectan pueden ser característicos de cada una de ellas.

La nueva versión del Modelo PCP concede un papel relevante a la participación del paciente y cuidadores en la toma de decisiones en el trascurso de una entrevista educativa y motivacional, entre los pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios. Por ello, introduce por primera vez en el ámbito de la farmacia hospitalaria española el concepto de prescripción eficaz (del inglés, *effective prescribing*), que vincula la adecuación de la prescripción con la adherencia a través de la toma compartida de decisiones [212,231]. De este modo, el Modelo PCP se erige como un modelo avanzado de revisión de la medicación, de acuerdo con la propuesta terminológica de la *Pharmaceutical Care Network Europe* [232]. Es por ello necesario asegurar un adecuado conocimiento y habilidades de los profesionales sanitarios implicados en técnicas de comunicación y entrevista motivacional, así como destreza suficiente en el ámbito de la prescripción centrada en el paciente.

La heterogeneidad de los equipos y estructuras de salud de los distintos territorios no debe ser impedimento para la escalabilidad de la nueva versión del Modelo PCP a los diferentes entornos. Para ello han de preservarse los elementos estratégicos del modelo para la mejora de la adherencia terapéutica. Estos elementos son a nuestro juicio la valoración multidimensional de la adherencia, su abordaje interdisciplinar, la adecuación de la prescripción, y finalmente, su aproximación centrada en la persona y por tanto sensible a las preferencias del paciente.

Otro de los puntos clave de este trabajo viene representado por la propuesta de tres categorías principales de factores determinantes de adherencia potencialmente prevenibles o modificables mediante la aplicación del Modelo PCP: elevada complejidad terapéutica, experiencia de efectos adversos relacionados con la medicación, e inadecuado conocimiento y/o creencias del paciente sobre su farmacoterapia. Más allá de enumerarlos, los autores proponen una aproximación práctica para su identificación, mediante la valoración de la adherencia con el cuestionario ARMS-e [233], así como una metodología para su abordaje. A criterio de los autores, este elemento representa una de las principales contribuciones conceptuales del trabajo.

En cualquier caso, es importante resaltar que, tras la evaluación multidimensional de la adherencia, las intervenciones a aplicar no deben orientarse únicamente a aquellos problemas identificados (intervenciones reactivas). También es necesario anticiparse y prevenir problemas de adherencia futuros mediante la aplicación de intervenciones preventivas que aborden determinantes modificables de adherencia.

5.1.2 EN RELACIÓN CON LA IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA

Disponemos de una literatura creciente que sugiere la existencia de una relación estrecha entre la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica, especialmente en pacientes crónicos con multimorbilidad [142,212,214,228]. Presentamos el primer estudio clínico que confirma los postulados previos mediante una intervención de revisión de la medicación integrada en la práctica clínica diaria.

Los resultados de este estudio respaldan el beneficio de la nueva versión del Modelo PCP en la adecuación de la prescripción y mejora de la adherencia terapéutica en pacientes mayores no institucionalizados con multimorbilidad, expuestos a polifarmacia, y procedentes de la unidad de convalecencia de un centro de atención intermedia.

5.1.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

Se trata de una cohorte de pacientes de edad avanzada, con una importante carga de morbilidad, como se desprende del promedio de condiciones crónicas presentes en cada paciente. Asimismo, y en su mayoría, presentan algún grado de fragilidad. Adicionalmente, se observa una proporción destacada de pacientes con dependencia para las actividades básicas de la vida diaria y/o deterioro cognitivo.

Todo lo anterior es consistente con el objetivo terapéutico mayoritariamente acordado con pacientes y/o cuidadores a través de la aplicación del Modelo PCP. De este modo, en cuatro de cada cinco pacientes se consensuó como objetivo terapéutico el mantenimiento de su funcionalidad, en detrimento de objetivos más ambiciosos (prolongación de supervivencia) o, por el contrario, más acordes con una población de fragilidad avanzada (priorización del control sintomático).

Aproximadamente, la mitad de la cohorte presentó algún grado de dependencia para la administración domiciliaria de la medicación y/o para la recogida de esta en la farmacia comunitaria. Por tanto, la dependencia funcional observada en la población también se traduce en una merma de sus habilidades para la realización de actividades instrumentales tales como la gestión domiciliaria de su medicación.

Finalmente, observamos como se trata de una población marcadamente expuesta a un elevado nivel de polimedicación, una elevada prevalencia de PPI y finalmente, una mínima adherencia terapéutica.

Estamos por tanto ante una cohorte de pacientes vulnerables con fragilidad inicial o intermedia ante la que es prioritario asegurar una adecuada prescripción y adherencia terapéutica.

5.1.2.2 RESULTADOS PRINCIPALES

La intervención muestra su eficacia en variables ligadas tanto con la adherencia terapéutica (proporción de pacientes adherentes y tasa de recogida de medicación en farmacia comunitaria medida mediante el estimador PDC), como con la adecuación de la prescripción (carga terapéutica expresada a través del número de medicamentos crónicos y del índice MRCI, carga anticolinérgica y/o sedante medida a través del índice DBI y, prevalencia de pacientes con PPI y número de PPI por paciente). Se trata, por todo lo anterior, de una intervención de eficacia robusta.

La comparación entre nuestros resultados y la literatura publicada respecto a la variable principal del estudio (proporción de pacientes adherentes) es difícil. Dicha dificultad reside principalmente en la disparidad de definiciones de adherencia utilizadas, la frecuentemente inadecuada medida de la adherencia terapéutica, o la heterogeneidad de métodos empleados para estimarla cuando se trata de pacientes expuestos a múltiples medicamentos crónicos [20,29].

Cross *et al*. (2020) [131] reportaron un incremento promedio en el porcentaje absoluto de pacientes adherentes del 12,8%, derivado de la aplicación de intervenciones multicomponente de naturaleza educativa y conductual para la mejora de la adherencia en pacientes mayores polimedicados. En vista de estos resultados, la magnitud del efecto observada en nuestro estudio (29,8%) puede ser considerada como altamente relevante.

Por otra parte, Torres-Robles *et al*. (2021) [234] reportaron una mejora del 29,6% en la proporción de pacientes adherentes tras la implementación de una intervención farmacéutica en una población de pacientes crónicos expuestos a polifarmacia y procedentes de la comunidad. Sin embargo, la medida de la adherencia se basó en el empleo de un estimador subjetivo (cuestionario *Morisky_green-Levine Medication Adherence Questionnaire*), menos restrictivo, y sujeto a un mayor riesgo de sesgo que el empleado en nuestro estudio. Asimismo, se trató de una población expuesta a una menor carga terapéutica y de morbilidad, lo que limita posibles comparaciones.

La magnitud del beneficio de la intervención en la adherencia, medida como variable continua a través de la PDC, parece ser coherente y en todo caso superior a la observada por Marcum *et al*. (2017) [126] en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes mayores. Dicho trabajo describe mejoras en la adherencia terapéutica, analizada a través de registros de dispensación de la medicación, de magnitud y significación estadística variables. Dichas mejoras oscilan entre el 6% de Sneicher *et al*. (2008) [235] y el 8% de Solomon *et al.* (2010) [236].

Son numerosos los estudios que han evaluado intervenciones de diversa naturaleza encaminadas a disminuir la PPI. La mayoría de ellos se han centrado en la utilización de criterios explícitos, siendo menos frecuente el empleo de aproximaciones centradas en la persona [237–239]. A pesar de que la mayoría de ellos reportaron mejoras en la adecuación de la prescripción, incluyendo reducciones de la carga terapéutica o en el número y prevalencia de PPI, solo unos pocos fueron implementados en el entorno hospitalario, siendo aún menos frecuente su ejecución en el ámbito de la atención intermedia [240].

En cuanto al impacto de la intervención en la disminución de la carga terapéutica, parece ser similar al observado en estudios previos basados en la aplicación del Modelo PCP en pacientes con multimorbilidad. De este modo, Molist-Brunet *et al*. (2021) describen reducciones en el número de medicamentos crónicos próximas a 1,6 y por tanto, cercanas a la reducción de 1,3 medicamentos crónicos observada en nuestro estudio [208].

Coherentemente con la observación previa, la complejidad farmacoterapéutica se redujo tras la aplicación del Modelo PCP en aproximadamente 2 puntos. Por el contrario, Chang *et al.* (2017) [97] observan en pacientes mayores que han padecido una hospitalización reciente incrementos en el MRCI de 3 puntos. Similarmente, Elliot *et a*l. (2013) [241] describen aumentos en la complejidad farmacoterapéutica de 4 puntos en una población de características próximas, aumentos que se ven atenuados hasta los 2,5 puntos en el caso de aplicarse una intervención orientada a la reducción de la complejidad farmacoterapéutica. Por tanto, y considerando que la hospitalización de la población mayor generalmente conlleva un incremento en su complejidad farmacoterapéutica, los beneficios derivados de la intervención en estudio son especialmente remarcables.

Otra variable de resultado que capta la capacidad del Modelo PCP para reducir la carga terapéutica en los pacientes mayores con multimorbilidad es la proporción de sujetos expuestos a polifarmacia excesiva. De un valor inicial del 35%, similar al observado en nuestro entorno en pacientes con multimorbilidad que padecen un ingreso hospitalario en unidades de medicina interna o geriatría [242], se alcanza finalmente una reducción absoluta de 15 puntos y por ello un valor similar al de aquellos grupos poblacionales, de edad igual o superior a 80 años expuestos a un menor grado de polifarmacia que el observado en nuestra muestra [84]. Esta reducción posiblemente sea clínicamente relevante, si consideramos la relación entre la polifarmacia excesiva y la mayor incidencia de hospitalizaciones y mayor mortalidad [242,243].

A pesar de que el número de medicamentos crónicos y la prevalencia de polifarmacia son indicadores indirectos de riesgo de exposición a PPI [60,61,64,146], disponemos entre los resultados del estudio de una medida específica para dicha variable como es la prevalencia de pacientes con dos o más PPI. El motivo de la inclusión de esta variable entre los objetivos del estudio es el efecto acumulativo que tienen las PPI respecto al riesgo de padecer resultados de salud negativos [178,244]. No obstante, la comparación entre nuestros resultados y los procedentes de otros estudios es compleja dada la escasez de aquellos en los que se ha valorado la prevalencia de individuos expuestos a dos o más PPI así como la heterogeneidad de definiciones de PPI [177,178,245,246].

En todo caso, el beneficio de la intervención, observado no solo en la disminución de la prevalencia de pacientes expuestos a dos o más PPI sino también en el número de PPI por paciente, es significativamente superior al mostrado por otras intervenciones aplicadas en pacientes con multimorbilidad [247]. Este hallazgo avala la eficacia de las intervenciones de revisión de la medicación, en contra de conclusiones opuestas anteriormente alcanzadas [237].

Asimismo, no hemos de obviar que al igual que la carga terapéutica, la transición asistencial generalmente lleva aparejada un incremento en la prevalencia de PPI [246,248], circunstancia que refuerza la magnitud del beneficio del Modelo PCP en la adecuación de la prescripción y en concreto, en la disminución del riesgo de exposición a PPI.

En última instancia, es difícil interpretar la relevancia clínica de la reducción estadísticamente significativa en el valor de la escala DBI observada en nuestro estudio. Esto es debido a que no existe un consenso respecto a cuál es la mínima reducción en la magnitud de la carga anticolinérgica y/o sedante asociada con un beneficio clínicamente relevante, así como a la disparidad de escalas para el cálculo del riesgo anticolinérgico aplicadas en los pacientes con multimorbilidad [187,196].

A lo anterior hemos de sumar la ausencia de estudios publicados en los que se haya evaluado la eficacia de una intervención de optimización de la farmacoterapia en términos de reducción de la carga anticolinérgica medida a través de la escala DBI. Si es cierto que estudios de naturaleza similar se encuentran actualmente en curso [213,249,250]. No obstante, la reciente demostración en modelos preclínicos de la existencia de una causalidad entre la exposición a polifarmacia con puntuaciones creciente en el índice DBI, y la aparición de fragilidad y discapacidad, hacen especialmente relevante cualquier intervención que evidencie ser útil en la disminución de la carga anticolinérgica y/o sedante [251].

5.1.2.3 RESULTADOS SECUNDARIOS. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

De acuerdo con los resultados del estudio, no podemos identificar claramente cuáles son los subgrupos de pacientes más susceptibles de beneficiarse de la intervención. Dicho de otro modo, los análisis de subgrupos indican que todos los pacientes, independientemente de su nivel de fragilidad o de su grado de autonomía para la gestión domiciliaria de la medicación, se benefician de la intervención.

No obstante, los análisis de subgrupos sugieren la existencia de una relación directa entre el grado de fragilidad de los pacientes y su grado de adherencia, medida a través del estimador PDC. De un modo similar, una mayor fragilidad parece asociarse con una mayor carga terapéutica, una mayor prevalencia de PPI, y puntuación en la escala DBI. Esta asociación ya ha sido descrita con anterioridad [207,252,253], indicando que los tratamientos a menudo no son individualizados sino al contrario, se basan en la aplicación de recomendaciones generales orientadas al global de la población.

Destaca como el subgrupo de pacientes con fragilidad leve parece ser el principal beneficiado de la intervención en relación con la proporción de pacientes que consiguen alcanzar una adherencia óptima al final del estudio. Este hallazgo podría deberse a una mayor capacidad del Modelo PCP para disminuir el número de medicamentos crónicos y la proporción de pacientes con polifarmacia excesiva en esta población.

Adicionalmente, la capacidad del Modelo PCP para disminuir el número de PPI por paciente parece depender íntimamente del valor de partida de esta variable, de modo que los pacientes inicialmente expuestos a una mayor prevalencia de PPI, generalmente más frágiles, alcanzan reducciones de mayor magnitud tras la aplicación de la intervención.

En resumen, el grado de fragilidad aparenta asociarse de manera directa con la carga terapéutica y el grado de exposición a PPI. A su vez, no se observa un claro subgrupo de pacientes en los que en base a su grado de fragilidad el Modelo PCP proporcione un beneficio diferencial. Por tanto, el Modelo PCP puede ser considerado como eficaz para un amplio abanico de pacientes mayores con multimorbilidad, no institucionalizados, expuestos a polifarmacia.

Asimismo, los análisis de subgrupos evaluaron la influencia del cuidador principal en la adherencia terapéutica de los pacientes, siendo la proporción de pacientes adherentes en el momento basal, similar entre aquellos sujetos que disponían de cuidador para la gestión domiciliaria de su medicación y aquellos que carecían de este.

El Modelo PCP proporciona una mejora en la adherencia terapéutica de tendencia favorable para los distintos subgrupos de pacientes, analizados según la disponibilidad de cuidador para la gestión domiciliaria de su medicación.

No obstante, cuando se analiza la variable principal de adherencia, estas mejoras son ciertamente superiores en el subgrupo parcial o totalmente dependiente para la gestión domiciliaria de su medicación.

Por tanto, la presencia de un cuidador para la gestión domiciliaria de la medicación no aseguró en el momento basal una adherencia óptima en la población en estudio. Por el contrario, este subgrupo de pacientes parece beneficiarse especialmente de la intervención en base al aumento en la proporción de pacientes adherentes observado tras la aplicación de esta. Este hecho resaltaría la importancia de incorporar al cuidador principal en aquellas estrategias orientadas a mejorar la adherencia a la medicación.

5.2. ELEMENTOS ESTRATÉGICOS DE LA INTERVENCIÓN

Debido a la naturaleza compleja de la estrategia diseñada es difícil establecer cuál de sus características es la principal responsable del beneficio observado en la adherencia terapéutica.

En opinión de los investigadores del estudio, entre los principales motivos del éxito de la intervención en la mejora de la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica se encuentran los siguientes: la aplicación de una intervención de mejora de la adherencia multicomponente que incluye aspectos tanto conductuales como educativos, una atención individualizada basada en los determinantes de adherencia de cada paciente e identificados por medio de una valoración cualitativa de la adherencia, la toma compartida de decisiones con el paciente y/o su cuidador principal, la colaboración interdisciplinar y finalmente, la potenciación de la comunicación entre niveles asistenciales mediante un informe de revisión farmacoterapéutica.

5.2.1 INTERVENCIONES MULTICOMPONENTE

La bibliografía disponible muestra que las intervenciones de naturaleza conductual y educativa proporcionan mejoras en la proporción de pacientes adherentes a su medicación [130,131,254]. Por el contrario, las intervenciones de carácter exclusivamente educativo tienen un impacto incierto en la adherencia [131,234].

Esto parece explicarse por la utilidad de los elementos de tipo conductual en la mejora de la adherencia a corto plazo, mientras que los aspectos educativos tienden a ser más eficaces cuando la adherencia es valorada a medio término [254].

La estrategia finalmente implementada incluye una variedad de intervenciones de carácter conductual (simplificación de la farmacoterapia, prevención de EAM, y utilización de SPD en casos seleccionados) y educativo, seleccionadas en base a una metodología rigurosa y estandarizada [228], confirmando el hallazgo previo.

Son múltiples los estudios que han evaluado aisladamente la eficacia de simplificar la farmacoterapia como elemento facilitador de la adherencia, bien sea mediante la desprescripción de medicamentos inapropiados y/o mediante el empleo de formulaciones o pautas posológicas que globalmente permitan una disminución de esta. Sin embargo, sus hallazgos han sido frecuentemente insatisfactorios [255]. Este hecho resalta el valor de los resultados de nuestro estudio, confirmando hipótesis previas (la complejidad farmacoterapéutica como barrera de adherencia terapéutica) y, sin embargo, no suficientemente contrastadas en el ámbito clínico.

Del mismo modo, la prevención de EAM a través de la identificación de PPI como estrategia de mejora de la adherencia ha sido otra hipótesis insuficientemente contrastada en la literatura. A pesar de ello, fue considerada adecuada como para ser integrada en una intervención multicomponente de mejora de la adherencia en pacientes con multimorbilidad [228]. Al igual que McMullen *et al*. (2015) [212], creemos firmemente que la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica son dos elementos íntimamente ligados. Entendemos que nuestros resultados refuerzan dicha hipótesis y por tanto la conveniencia de haber seleccionado el Modelo PCP como estrategia idónea para la mejora de la adherencia en pacientes con multimorbilidad.

Respecto a la utilización de SPD como elemento facilitador de la adherencia a la medicación ambulatoria, sí disponemos de una evidencia más consistente que para el resto de los elementos conductuales de la intervención [125,134,135,139]. Esta herramienta, promovida en nuestro entorno desde el *Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya* a través del *Programa d'atenció farmacèutica al pacient crònic complex* (PCAF), representa un recurso de interés para toda intervención que pretenda mejorar la adherencia del paciente expuesto a polimedicación [256].

Entre los inconvenientes del SPD destacamos su potencialidad para inhibir capacidades instrumentales en pacientes en las que éstas están preservadas. Por ello, es clave la adecuada selección de la población susceptible de beneficiarse de este recurso. En nuestro caso, combinamos elementos de decisión procedentes del ámbito farmacológico y vinculados con la carga terapéutica (complejidad farmacoterapéutica), con elementos clínicos relacionados con la capacidad del paciente (grado de dependencia funcional y presencia de deterioro cognitivo).

De acuerdo con los resultados proporcionados por Cross *et al.* (2020) [131], el beneficio de las intervenciones multicomponente se observa especialmente en intervenciones unidisciplinarias en las que la adherencia es medida a través de estimadores subjetivos.

Los resultados de nuestro estudio no se alinean estrictamente con los hallazgos previos, en todo caso condicionados por la evidencia de calidad y metodología generalmente heterogénea que rodea a la investigación clínica centrada en la adherencia terapéutica. Y es que es difícil no valorar como un elemento estratégico de la intervención la colaboración interdisciplinar como eje central de la eficacia del Modelo PCP.

5.2.2 INDIVIDUALIZACIÓN DE LAS INTERVENCIONES A TRAVÉS DE LA VALORACIÓN CUALITATIVA DE LA ADHERENCIA

La adaptación de las intervenciones a los determinantes de adherencia de cada paciente ha sido propuesto como un requisito nuclear de toda intervención eficaz en la mejora de la adherencia terapéutica [12]. Por el contrario, la ausencia de individualización de las intervenciones ha sido una constante en el ámbito de estudios centrados en la mejora de la adherencia de los pacientes crónicos [130]. A criterio de los investigadores del estudio, la individualización de la intervención en una población heterogénea de pacientes representa posiblemente su principal elemento estratégico.

En un estudio piloto, realizado en una muestra de 40 pacientes con características similares a las incluidas en el presente estudio, se observó que el 90% fueron no adherentes a su medicación según el cuestionario ARMS-e, con una puntuación promedio de 18,5 puntos sobre un total de 48 puntos y un número promedio de preguntas del cuestionario con puntuación igual a uno y por tanto indicativas de adecuada adherencia de 8,7 sobre un total de 12 [257]. Los motivos de no adherencia relacionados con la administración fueron: 48% olvidos, 63% decisión propia, 48% modificación de la dosis prescrita, 53% no tomar la medicación por encontrarse bien y 8% por encontrarse mal. Los motivos de no adherencia relacionados con la recogida de medicación fueron: 5% olvidos de recogida de medicación en la farmacia comunitaria y 10% quedarse ocasionalmente sin medicación.

Los datos del estudio previo, empleados para el cálculo del tamaño muestral de nuestro estudio, confirman la heterogeneidad de motivos de no adherencia identificados en los pacientes con multimorbilidad expuestos a polifarmacia y, por tanto, la necesidad de proporcionar una atención personalizada. Esta afirmación es coherente con la propuesta de Zullig *et al*. (2018) [258] de proveer una medicina de precisión como herramienta para mejorar la adherencia en poblaciones vulnerables, basándose esta en la proporción de intervenciones individualizadas que satisfacen las necesidades singulares de los pacientes.

Por este motivo, en la conceptualización de la nueva versión del Modelo PCP como herramienta para la mejora de la adherencia [259], se consensuó la necesidad de integrar en el contexto de la valoración geriátrica integral una valoración cualitativa de la adherencia a través de la versión española del cuestionario ARMS (ARMS-e) [233]. Entre las ventajas de esta herramienta encontramos no solo su capacidad para identificar de un modo diferencial problemas de adherencia relacionados con la administración o con la recogida de la medicación, sino también para caracterizar factores determinantes de adherencia como son, entre otros, una elevada complejidad terapéutica, la experiencia de EAM o la presencia en el paciente de creencias y/o conocimientos inadecuados acerca de su farmacoterapia (ver Figura 15 y apartado 1.6.4). Para ello, partiendo de la pregunta del cuestionario en la que el paciente presentaba una puntuación superior a un punto, se pudo discernir qué tipo de determinante condicionaba una adherencia subóptima, actuando en consecuencia.

De este modo, para aquellas circunstancias en las que la valoración cualitativa de la adherencia indica un desequilibrio entre la carga terapéutica a la que se encuentra expuesto el paciente y sus capacidades, el Modelo PCP refuerza la aplicación de estrategias de disminución de la complejidad terapéutica, incluyendo acciones de desprescripción y simplificación de pautas y/o adaptación de estas a las rutinas del paciente.

Asimismo, y especialmente orientado a aquellas poblaciones de pacientes con dependencia funcional, deterioro cognitivo y/o contextos sociales no favorecedores, la nueva versión del Modelo PCP promueve la dispensación de la medicación en la farmacia comunitaria a través de SPD.

Adicionalmente, el Modelo PCP persigue identificar de un modo proactivo medicamentos que estén condicionando una adherencia subóptima por ser responsables de EAM, determinando su desprescripción y si procede, su sustitución por una alternativa terapéutica más segura.

Finalmente, el Modelo PCP proporciona una relevancia especial a la entrevista educativa y motivacional entre el farmacéutico clínico y el paciente (y el cuidador principal, en su caso), con objeto de identificar y abordar creencias o conocimientos inadecuados que estén condicionando una adherencia subóptima de naturaleza preferentemente voluntaria.

5.2.3 ATENCIÓN CENTRADA EN LA PERSONA MEDIANTE LA TOMA COMPARTIDA DE DECISIONES

En los últimos años, los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de los pacientes con multimorbilidad hemos adquirido una sensibilidad progresiva sobre la importancia de su autonomía y la toma compartida de decisiones como elementos a considerar en la personalización de su plan farmacoterapéutico. Y es que la toma de decisiones compartida respecto a un plan terapéutico individualizado representa un elemento fundamental de todo modelo de atención de calidad al paciente con multimorbilidad [260,261].

En tales circunstancias nace el concepto de prescripción eficaz, entendido como el proceso mediante el cual un proveedor de salud selecciona el mejor régimen terapéutico para lograr los objetivos clínicos y centrados en el paciente después de analizar la información compartida para la toma de decisiones [212]. El concepto de prescripción eficaz, adoptado institucionalmente en el entorno sanitario escocés [84], se encuentra íntimamente ligado con el de adecuación de la medicación, no tratándose sin embargo de conceptos intercambiables. Y es que el primero también considera la discusión de soluciones a las barreras percibidas por los pacientes para la recogida y administración de los medicamentos que forman parte de un plan de tratamiento acordado [231].

Las implicaciones de la toma compartida de decisiones como requisito de éxito de aquellas intervenciones que promueven la adecuación de la prescripción y mejora de la adherencia son múltiples. Por un lado, el consenso en la toma de decisiones proporciona un beneficio adicional en el ámbito de la mejora de la adherencia terapéutica, al potenciar el conocimiento del paciente y su grado de satisfacción con las decisiones terapéuticas acordadas [214]. Por otro lado, la toma compartida de decisiones es un elemento crítico en toda intervención que contemple acciones de desprescripción dada la disparidad de actitudes de los pacientes mayores respecto a este tipo de intervenciones [262–265].

En coherencia con la evidencia previa, el Modelo PCP otorga a través de su cuarta etapa una importancia nuclear a las preferencias del paciente y al consenso como requisito para la implementación de acciones encaminadas a la optimización de su farmacoterapia. Estas características del Modelo PCP lo sitúan entre aquellas estrategias más avanzadas para la revisión de la medicación, de acuerdo con la propuesta terminológica del *Pharmaceutical Care Network Europe* [232]. De acuerdo con este organismo, la revisión de la medicación reviste un grado de complejidad variable, siendo la mayor complejidad el resultado de incorporar al mismo tiempo en la toma de decisiones información clínica, farmacológica y, relativa a los valores y preferencias del paciente.

Llegados a este punto, es necesario poder medir el grado en que un paciente (y/o su cuidador principal) son partícipes en la toma compartida de decisiones en relación con su plan de cuidados.

En este sentido, la utilización de las denominadas *patient-reported experience measures* (PREMs) [266] para la medición de la experiencia reportada por los pacientes representa una herramienta de interés, al permitirnos estimar indirectamente el grado en que un determinado modelo de revisión de la medicación es efectivamente un modelo paciente-centrado.

5.2.4 ATENCIÓN INTERDISCIPLINAR & COORDINACIÓN EN LA TRANSICIÓN ASISTENCIAL

La provisión de atención coordinada por un equipo interdisciplinar es posiblemente otro de los elementos estratégicos que explican la efectividad de determinadas intervenciones sanitarias proporcionadas a pacientes con multimorbilidad [267,268].

Considerando la complejidad del proceso de gestión de la medicación, la colaboración interdisciplinar, incluyendo a geriatras y farmacéuticos de hospital de perfil clínico es considerada de gran importancia [238,269]. A ello hay que sumar la implicación en el Modelo PCP de otros profesionales sanitarios como son los médicos de atención primaria y los farmacéuticos comunitarios.

El papel de la atención primaria en la adecuación de la prescripción es clave. En esta línea, Romskaug *et al*. (2020) [270] identifican una mejora en la calidad de vida de aquellos pacientes mayores expuestos a polifarmacia en los que la revisión de su medicación involucra a profesionales sanitarios procedentes del entorno hospitalario y comunitario.

Aproximadamente, nuestros pacientes continúan estando expuestos a una PPI tras la revisión de su farmacoterapia. Este hallazgo puede explicarse por la incapacidad de implementar determinadas acciones de desprescripción al ser los valores y preferencias de los pacientes contrarios a estas. A su vez, no todas las intervenciones para la adecuación de la prescripción pueden hacerse efectivas en el transcurso de un ingreso hospitalario, sino que requieren de una aplicación progresiva. Este hecho condiciona una adecuada comunicación entre niveles asistenciales que asegure una continuidad de cuidados óptima una vez el paciente ha recibido el alta hospitalaria.

Todo lo anterior es contemplado en el Modelo PCP a través de la inclusión de un informe de revisión farmacoterapéutica en el propio informe médico de alta hospitalaria.

Dicho resumen, recoge los principales aspectos relativos al proceso de revisión de la medicación acordado, con la finalidad de asegurar una adecuada comunicación entre niveles asistenciales, así como proveer de continuidad a aquellas intervenciones de desprescripción iniciadas en el entorno hospitalario

A su vez, es estratégica la implicación del farmacéutico comunitario en el transcurso de la intervención, considerando el carácter dinámico de la adherencia. La participación de la farmacia comunitaria en el contexto del Modelo PCP se encuentra especialmente focalizada en la dispensación de la medicación mediante el empleo de SPD en poblaciones vulnerables. Esta implicación se explica por la eficacia mostrada por la dispensación de la medicación ambulatoria mediante SPD, en comparación con la dispensación de medicación contenida en sus envases originales, en términos de mejora de la adherencia terapéutica y resultados en salud, en pacientes crónicos mayores [235].

El Modelo PCP emplea también el informe de revisión farmacoterapéutica como vehículo de prescripción de SPD para la dispensación ambulatoria de la medicación, siendo por tanto un elemento también útil en la comunicación del equipo implicado en la revisión de la medicación del paciente con el entorno de la farmacia comunitaria.

5.2.5 ATENCIÓN INTERMEDIA COMO ELEMENTO FACILITADOR DE LA INTERVENCIÓN

Por otro lado, no hay que obviar el elemento facilitador para el éxito de la intervención que supone la atención intermedia, especialmente en el caso de pacientes con fragilidad que se encuentran en un momento de cambio en su situación clínica, funcional y/o social.

La atención intermedia representa un entorno habitualmente infrarrepresentado en la literatura médica cuando se trata de estudios centrados en la adecuación de la prescripción en pacientes con multimorbilidad. De hecho, no nos consta la existencia de estudios focalizados en la revisión de la medicación de pacientes vulnerables con multimorbilidad procedentes de la atención intermedia, más allá del publicado por Petersen *et al*. (2018) [240].

Sin embargo, y al igual que en el entorno de la atención hospitalaria de agudos, en la atención intermedia se ha descrito una importante prevalencia de pacientes expuestos a PPI [271]. Por ello, estos pacientes han de ser también la diana de estrategias de revisión de la medicación.

El entorno de la atención intermedia representa un elemento facilitador para la implementación de todo modelo de trabajo que persiga adecuar la prescripción y mejorar la adherencia. Esto se explica, entre otros motivos, por una mayor duración de la estancia hospitalaria que favorece la revisión estructurada y sosegada de la farmacoterapia, la valoración cualitativa de la adherencia terapéutica, la toma compartida de decisiones basada en los valores y preferencias del paciente, la introducción de cambios progresivos en la farmacoterapia, así como la atención coordinada con diferentes proveedores de salud [240].

La atención intermedia representa por tanto un entorno asistencial de enorme potencialidad en la optimización del uso de la medicación en pacientes con multimorbilidad expuestos a polifarmacia.

5.2.6 OTROS ELEMENTOS ESTRATÉGICOS DE LA INTERVENCIÓN

Otra de las explicaciones que podría justificar la magnitud del éxito de la intervención es la elevada prevalencia de pacientes no adherentes observada al inicio del estudio.

Este hecho podría haber amplificado los beneficios derivados de la intervención, de acuerdo con la propuesta de Allemann *et al*. (2017) [272]. De acuerdo con sus hallazgos, la inclusión de población exclusivamente no adherente en estudios de intervención para la mejora de la adherencia terapéutica se ha asociado significativamente con resultados positivos. Es tal la relevancia de este hallazgo, que Zullig *et al*. (2018) [258] establecen la necesidad de focalizar nuestros esfuerzos en la inclusión de pacientes no adherentes como medio para alcanzar beneficios clínicos a través de intervenciones eficaces en la mejora de la adherencia.

Por otro lado, la selección de una población mayoritariamente frágil, y por tanto, especialmente vulnerable a las repercusiones negativas de la polifarmacia como son la adherencia subóptima y la exposición a PPI, podría haber potenciado el beneficio de la intervención [88].

Finalmente, la consideración de la figura del cuidador principal a lo largo de la implementación de la nueva versión del Modelo PCP podría también explicar su éxito. La implicación del cuidador principal en la gestión de la medicación es clave [142,273]. Por ello, el Modelo PCP evalúa su influencia en la adherencia terapéutica del paciente mediante su inclusión en la valoración cualitativa de la adherencia. De este modo, se persigue detectar barreras de adherencia dependientes no solo del paciente, sino también del cuidador, en aquellos casos en los que la gestión ambulatoria de la medicación recae sobre éste de manera parcial o total. Del mismo modo, la influencia del cuidador en la adherencia terapéutica del paciente es contemplada mediante su inclusión en la toma compartida de decisiones a través de la cuarta y última etapa del Modelo PCP.

5.3 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

5.3.1 EN RELACIÓN CON EL DISEÑO DE LA ESTRATEGIA

5.3.1.1 ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DEL CUESTIONARIO ARMS

La ausencia de consenso respecto a la metodología más adecuada para la adaptación transcultural de cuestionarios de uso en investigación sanitaria requiere la adaptación de las recomendaciones existentes a las características de cada cuestionario.

En nuestro caso se empleó la metodología propuesta por Sousa y Rojjanasrirat (2011) [274], coincidente con las directrices elaboradas por la OMS (2010) [275]. Esta metodología se combinó con la propuesta por Mas Pons y Escribà Agüir (1998) [276]. De este modo, cada una de las preguntas del cuestionario fue caracterizada según la dificultad hallada por los traductores durante el proceso de traducción directa e inversa. En este sentido, los traductores implicados encontraron una baja dificultad asociada al proceso de traducción, lo que refuerza la confianza en la versión resultante de la adaptación transcultural.

Otra de las fortalezas de la metodología empleada deriva de la colaboración de traductores independientes con diferente perfil profesional, entre los cuales encontramos farmacéuticos clínicos y médicos especializados en la atención a pacientes con multimorbilidad.

Además, la inclusión de una fase final cualitativa basada en un grupo de discusión potencia la validez de la versión final del cuestionario ARMS-e. Es destacable la composición de dicho grupo de discusión, entre cuyos miembros se encuentran profesionales sanitarios con amplia experiencia en la búsqueda, selección y validación de herramientas que ayuden a valorar los tratamientos farmacológicos, a mejorarlos o a facilitar su implementación, siempre tratando de conseguir mejoras en parámetros de salud o calidad de vida [277].

Por el contrario, el análisis de la comprensibilidad del cuestionario ARMS-e fue realizado en un único centro. Este hecho podría contrarrestar su validez externa. Sin embargo, creemos que el empleo de unos criterios de elegibilidad explícitos [278,279] asegura una adecuada identificación de la población diana y por tanto, una correcta aplicabilidad de los resultados.

Asimismo, la ausencia de una validación del cuestionario ARMS-e como etapa posterior a su adaptación transcultural en pacientes con multimorbilidad supone una limitación en cuanto a su inmediata aplicación como herramienta robusta para la medida de la adherencia. Por ello, la utilización del cuestionario ARMS-e como estimador preciso de la evolución temporal de la adherencia en pacientes con multimorbilidad ha de considerarse con extrema precaución en tanto no disponemos de dicha validación.

No obstante, creemos que la validación del cuestionario original en pacientes polimedicados con multimorbilidad [34], su elección por un panel de expertos con metodología Delphi como el cuestionario más adecuado para la población de pacientes pluripatológicos [31], y la excelente comprensibilidad del cuestionario ARMS-e en esta población, hacen razonable su empleo como herramienta para el cribado de pacientes no adherentes con multimorbilidad.

En este sentido, no existe un consenso respecto a la interpretación de los resultados del cuestionario ARMS. ¿Han de interpretarse sus respuestas de un modo cuantitativo como proponen los autores del cuestionario original? ¿Existe un umbral en la puntuación obtenida a partir del cual la falta de adherencia tendrá una repercusión clínica significativa?

A nuestro criterio, la principal utilidad del cuestionario ARMS-e no reside en su interpretación cuantitativa, sino en su aplicación para la valoración cualitativa de la adherencia como medio para la personalización de posteriores intervenciones orientadas a su mejora. Este enfoque, como veremos más adelante, supondrá uno de los principales elementos innovadores en la conceptualización de la nueva versión del Modelo PCP.

La terminología empleada para caracterizar a aquellos pacientes crónicos mayores vinculados con una mayor fragilidad, exposición a polifarmacia y consumo de recursos sanitarios es dispar. Esto hace que términos como pluripatología o multimorbilidad hayan sido adoptados de modo variable por las distintas organizaciones sanitarias. El presente trabajo adoptó el concepto de paciente pluripatológico, dada su amplia utilización en el entorno en que fue conceptualizado dicho trabajo [278].

No obstante, pensamos que el concepto de multimorbilidad goza de una mayor aceptación y flexibilidad a la hora de describir aquellos grupos de población de edad avanzada y especial vulnerabilidad. Por ello, y salvo excepciones, hacemos referencia al paciente con multimorbilidad como grupo diana al que va especialmente dirigida la valoración de la adherencia mediante el cuestionario ARMS-e.

5.3.1.2 INTERVENCIONES ADECUADAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD.

Existen discrepancias en la literatura respecto al modo por el cual ha de alcanzarse el consenso mediante la metodología Delphi. Con objeto de proporcionar la máxima validez al listado final de intervenciones de mejora de la adherencia, nuestro estudio aplicó criterios estrictos. De esta manera, únicamente fueron seleccionadas aquellas intervenciones para las que se consideraron adecuadas cada una de las tres dimensiones siguientes: solidez de la evidencia científica que las avalaba, utilidad potencial en la población diana, y aplicabilidad en la práctica clínica.

La utilidad de ciertas intervenciones de mejora de la adherencia puede verse contrarrestada por la complejidad de su implementación en la práctica clínica. Por ello, los resultados finales de nuestro estudio únicamente consideran aquellas intervenciones caracterizadas por el panel de expertos como adecuadamente escalables. A nuestro juicio, este requisito facilitará la traslación a la práctica clínica del conocimiento científico derivado de esta investigación [280].

Otras fortalezas del presente estudio serían la calidad de las fuentes de información empleadas para la extracción de la evidencia científica valorada por los panelistas o la experiencia de parte del equipo investigador en la planificación y desarrollo de paneles Delphi [31,162,281].

La metodología Delphi representa por tanto una técnica rigurosa, adecuada para alcanzar el consenso en áreas de conocimiento que revisten un cierto grado de incertidumbre. Por ello, ha sido empleada con frecuencia en diversos campos de estudio como es la adherencia terapéutica, en la que además, múltiples grupos de interés se encuentran potencialmente involucrados [282]. Sin embargo, y al igual que la mayoría de técnicas de investigación, la metodología Delphi consta de una serie de limitaciones [283].

En la metodología Delphi, el listado inicial de intervenciones cuya adecuación ha de ser valorada por el panel de expertos se basa en una revisión de la literatura científica. Dicho listado puede estar limitado por la validez de la búsqueda bibliográfica. En nuestro caso, únicamente se incluyeron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, obviando por tanto la evidencia procedente de estudios de diseño alternativo o bien, literatura gris [284]. Con este motivo, se proporcionó a los panelistas la posibilidad de proponer la valoración de intervenciones alternativas a las incluidas en el listado inicial.

De hecho, la insuficiente disponibilidad de evidencia científica ha podido ser la responsable de que no haya sido incluida en el listado final de intervenciones adecuadas la utilización de recursos tecnológicos facilitadores de la adherencia. La edad avanzada de la población diana y por ello, su posible menor habilidad en el uso de herramientas tecnológicas respecto a la población general, podrían explicar este hecho. No obstante, no hemos de obviar la utilidad potencial de estos recursos en los cuidadores principales de los pacientes con multimorbilidad, muchos de ellos dependientes para la gestión ambulatoria de su medicación. Asimismo, disponemos de cuestionarios que permiten valorar el grado de alfabetización digital de la población crónica y que, por ello, podrían ser empleados en la selección de pacientes con multimorbilidad susceptibles de beneficiarse de este tipo de recurso [285].

La conformación multidisciplinar del panel de expertos tuvo por objeto asegurar una visión global sobre el abordaje óptimo de la falta de adherencia en el paciente con multimorbilidad. Sin embargo, no se incluyeron pacientes, ni cuidadores, ni tampoco otros profesionales sanitarios íntimamente ligados a la utilización del medicamento como son los farmacéuticos comunitarios. Por ello, el listado final de intervenciones podría no reflejar con la suficiente precisión el total de posibles intervenciones potencialmente adecuadas para la población en estudio.

Los investigadores del estudio emplearon la taxonomía de Peterson *et al*. (2003) [128], por gozar de una amplia aceptación. Sin embargo, una parte significativa de las intervenciones valoradas no pudieron ser clasificadas entre aquellas de naturaleza educativa o conductual, poniendo en entredicho la utilidad real de este criterio clasificatorio.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio es la ausencia de indicaciones sobre cómo han de combinarse las distintas intervenciones recomendadas con el fin de alcanzar los mejores resultados posibles. Tampoco se indica si alguna de las intervenciones podría ser más eficaz que la otra. En base a ello, el conjunto de intervenciones que ha de conformar la estrategia final ha de ser adaptado a los objetivos y los recursos disponibles en cada entorno o institución.

5.3.1.3 CONCEPTUALIZACIÓN DE LA NUEVA VERSIÓN DEL MODELO DE PRESCRIPCIÓN CENTRADO EN LA PERSONA

La propuesta de una nueva versión del Modelo PCP en la que éste es adaptado con el fin de mejorar no solo la adecuación de la prescripción sino también la adherencia terapéutica pone en evidencia su carácter abierto y flexible, permitiendo incorporar nuevo conocimiento relacionado con la prescripción y gestión de la medicación.

Sin embargo, y a pesar de que los elementos incorporados al Modelo PCP para su adaptación como estrategia de mejora de la adherencia se basan en una metodología estandarizada y rigurosa [228,233], el método empleado para su integración no ha seguido un curso estandarizado. No obstante, se ha guiado por el criterio de expertos en el cuidado del paciente con multimorbilidad y/o adherencia.

De acuerdo con cómo se desprende del trabajo, la nueva versión del Modelo PCP ha sido originalmente conceptualizado para su aplicación en el entorno de la atención hospitalaria. Esto se justifica por la elevada frecuentación hospitalaria del paciente con multimorbilidad [279]. En todo caso, consideramos que el Modelo PCP es perfectamente versátil para ser aplicado en entornos alternativos como el ámbito comunitario.

Finalmente, la aproximación propuesta para la interpretación del cuestionario ARMS-e como una herramienta para el análisis cualitativo de la adherencia se basa en el criterio de expertos y no en la evidencia procedente de un estudio clínico.

5.3.2 EN RELACIÓN CON LA IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA

El presente estudio incluye una serie de fortalezas, entre las que destacamos su diseño pragmático. El Modelo PCP representa una intervención terapéutica firmemente integrada en la práctica clínica. Esto es debido a que su naturaleza es íntimamente coherente con los principios de la ciencia de la implementación (del inglés, *implementation science*) para el ámbito de la adherencia terapéutica [280].

La ciencia de la implementación se define como el estudio de la metodología para promover la integración de los hallazgos y evidencias procedentes de la investigación en la práctica clínica y políticas de salud. Para ello, es fundamental un análisis conceptual adecuado de la intervención que se prevé implementar, con especial atención a aquellos factores que son relevantes para el desarrollo, implementación y escalabilidad de la intervención [286]. Por este motivo, la adaptación del Modelo PCP como herramienta para la mejora de la adherencia se basó en un conjunto de intervenciones consideradas adecuadas por un panel de expertos basado en la metodología Delphi [228]. Este hecho, sin duda, ha facilitado la aplicabilidad de la intervención en estudio.

Otra de las fortalezas del estudio, a criterio de sus autores, es su implementación en un entorno asistencial frecuentemente infrarrepresentado en la literatura médica, pero de enorme potencialidad para la adecuada revisión de la medicación en poblaciones vulnerables como es la atención intermedia.

A su vez, el empleo de una variable principal de medida de la adherencia de naturaleza robusta y replicable representa una importante fortaleza en comparación con aquellos estudios en los que se emplean medidas subjetivas o bien, objetivas, pero con criterios de interpretación más laxos. Este hecho explica la baja prevalencia de pacientes adherentes observada al inicio del estudio, pero también aporta una gran confianza respecto al valor del estimador obtenido tras la intervención.

Asimismo, se trata del primer estudio centrado en la adecuación de la prescripción y mejora de la adherencia terapéutica que basa sus resultados en la realización de una valoración cualitativa de la adherencia mediante el cuestionario ARMS-e [233].

No obstante, nuestro estudio no adolece de ciertas limitaciones que han de ser tenidas en cuenta.

En primer lugar, se seleccionó un diseño cuasiexperimental sin grupo control por motivos éticos, dado que una aleatorización de pacientes habría impedido que parte de ellos se beneficiasen de una intervención que ya ha demostrado ser eficaz mejorando la adecuación de la prescripción en pacientes con multimorbilidad [207,208,287].

Además, dado que la aplicación del Modelo PCP ya forma parte de la práctica clínica diaria de nuestra institución, la aleatorización de pacientes a un grupo intervención y a otro control se habría visto afectada por un probable sesgo de contaminación. En todo caso, no podemos obviar que el ensayo clínico presenta una validez interna superior a la del estudio cuasiexperimental y, por tanto, los sesgos inherentes al diseño de nuestro estudio han de ser considerados a la hora de interpretar sus resultados.

Por otro lado, el tamaño de muestra alcanzado en nuestro estudio dista de ser suficiente como para dar una respuesta firme a todas las hipótesis generadas a partir de los análisis exploratorios realizados. Por ello, los resultados derivados de los análisis de subgrupos y del análisis multivariante han de interpretarse con cautela. El principal motivo por el que se restringió el tamaño muestral al mínimo suficiente para contrastar la hipótesis principal fue la ausencia de recursos tecnológicos para la automatización del cálculo de la variable principal. De este modo, un aumento significativo del tamaño muestral habría supuesto prolongar en exceso la duración del estudio.

En todo caso, hemos de resaltar que el tamaño de muestra alcanzado fue suficiente para demostrar una mejora en la variable principal, tal y como fue previsto en la concepción del estudio.

A pesar de haber conducido una valoración cualitativa de la adherencia, entre los resultados del estudio no encontramos información relativa a esta. Haber dispuesto de este análisis nos proporcionaría una información sobre las características de la falta de adherencia en los pacientes mayores con multimorbilidad expuestos a polifarmacia, que sufren un ingreso en un centro de atención intermedia. Sin embargo, la caracterización de los determinantes de adherencia en la población estudiada, así como la evaluación de su causalidad no se encontró entre los objetivos principales del estudio. No obstante, esta información sí fue recogida a lo largo del mismo, estando prevista su análisis y publicación en un futuro próximo.

Igualmente, la recogida de la medicación en la farmacia comunitaria por parte de los pacientes y/o sus cuidadores no es garantía de administración adecuada de la misma. Por ello, las medidas de adherencia proporcionadas en el estudio podrían haber sido sobrestimadas. En todo caso, consideramos que el haber dispuesto de una estimación de adherencia para cada uno de los medicamentos prescritos en cada paciente como requisito para la estimación de la variable principal de adherencia aumenta la confianza en la validez de esta medida.

Finalmente, el impacto de la intervención en la adecuación de la prescripción y mejora de la adherencia pudo ser medido a través de múltiples variables estandarizadas. De este modo, podemos inferir que el Modelo PCP mejoró la adecuación de la prescripción al disminuir la complejidad terapéutica, la carga anticolinérgica y/o sedante, o la prevalencia de PPI. Sin embargo, no contamos con una evaluación estandarizada del beneficio de la intervención en la educación y motivación de los pacientes (y/o sus cuidadores principales) para afrontar su plan terapéutico. Por ello, no nos es posible afirmar que la mejora observada en la adherencia terapéutica pudo deberse en parte a un impacto beneficioso de la intervención en dichos determinantes de adherencia.

5.4 IMPLICACIONES FUTURAS

Los resultados de nuestro estudio suponen múltiples implicaciones para el paciente, profesionales sanitarios y organizaciones. Ello pone en evidencia el camino inagotable que deriva de la investigación y asistencia a una población cuyo adecuado cuidado supone un reto constante para todas las personas involucradas en el mismo.

En consonancia con la propuesta terminológica de la *Pharmaceutical Care Network Europe* [232], hemos de promover la implementación en la práctica clínica de modelos de revisión de la medicación de carácter avanzado. Estos son los únicos sensibles a los valores y preferencias de los pacientes. Por ello, representan una herramienta necesaria para la provisión de una verdadera atención centrada en la persona en el campo de la optimización de la farmacoterapia. No obstante, para conocer la verdadera utilidad de estos modelos de revisión como herramientas paciente-centradas es necesario que conozcamos la experiencia reportada por los pacientes a través de indicadores estandarizados.

De acuerdo con los resultados del estudio, entendemos que la valoración geriátrica integral ha de contemplar la identificación de los determinantes de adherencia del paciente por medio de una valoración cualitativa de la adherencia. De este modo, garantizaremos una intervención individualizada que permita adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica del paciente mayor con multimorbilidad. La valoración cualitativa de la adherencia promovida en nuestro estudio supone la realización de una entrevista clínica semiestructurada entre el farmacéutico clínico y el paciente (y/o cuidador principal, en su caso).

La estructura de la entrevista deriva de la aplicación de las 12 preguntas del cuestionario ARMS-e a través de cada uno de los medicamentos que componen el régimen terapéutico del paciente. Esta aproximación supone una inversión en tiempo difícilmente extrapolable a otros entornos en los que la disponibilidad de un farmacéutico clínico sea más limitada. Esta circunstancia nos hace plantear dos posibles alternativas.

En primer lugar, la posibilidad de una priorización de subpoblaciones de pacientes con multimorbilidad especialmente vulnerables a la falta de adherencia y que más podrían beneficiarse de la valoración cualitativa de la adherencia como medio para la personalización de su plan de cuidados. Una segunda estrategia radicaría en la simplificación de la entrevista clínica, identificando para ello aquellos ítems del cuestionario ARMS-e que proporcionan un mayor rendimiento en cuanto a la identificación de barreras más prevalentes de adherencia ("preguntas centinela"). Cualquiera de estas dos aproximaciones debería ser adecuadamente validada.

Además de la valoración cualitativa de la adherencia, su valoración cuantitativa ha de representar una información de fácil acceso por parte de los profesionales sanitaros responsables del cuidado de pacientes con multimorbilidad expuestos a polifarmacia. Para ello, es imprescindible poder disponer de herramientas tecnológicas que faciliten de un modo automatizado estimadores de adherencia fiables. La metodología empleada en el cálculo de dichos estimadores ha de ser sensible a la existencia de diferentes etapas dentro de la adherencia terapéutica (iniciación, implementación y discontinuación). Conociendo pormenorizadamente la magnitud y características de la adherencia de un paciente, facilitaremos la toma de decisiones clínicas y, en última instancia, la personalización de las intervenciones de optimización de la farmacoterapia para obtener un mayor impacto en la mejora de su adherencia terapéutica.

En este sentido, la automatización del cálculo de variables útiles en la toma de decisiones clínicas no se ha de circunscribir únicamente al ámbito de la adherencia terapéutica. Por ello, es también necesario disponer de herramientas tecnológicas que permitan estimar de un modo ágil y fiable aspectos de la farmacoterapia íntimamente ligados con la adecuación de la prescripción, véase la complejidad terapéutica (medida a través del índice MRCI) o la carga anticolinérgica y/o sedante (medida mediante el índice DBI).

La armonización terapéutica ha de perseguir el equilibrio entre la capacidad del paciente, resultado de sus recursos y habilidades y, su carga terapéutica, definida como la percepción de esfuerzo del paciente para su autocuidado y su impacto en su bienestar [288].

La utilización de herramientas adecuadamente validadas en nuestro entorno para la medida de la carga terapéutica facilitaría la identificación de aquellos pacientes especialmente vulnerables a la falta de adherencia y por tanto, susceptibles de beneficiarse en mayor medida de una estrategia de adecuación de la prescripción y mejora de la adherencia terapéutica. Por ello, tanto la adaptación transcultural de las herramientas validadas para medir la carga terapéutica en pacientes con multimorbilidad, como el estudio de la relación entre la carga terapéutica y la adherencia a la medicación representan dos líneas futuras.

Asimismo, la consideración del estado de fragilidad del paciente podría ser un elemento importante a la hora de guiarnos hacia aquellos grupos de población con multimorbilidad más susceptibles de beneficiarse de la intervención. En todo caso, la menor esperanza de vida de los pacientes frágiles, así como su probable menor tiempo hasta el beneficio derivado de la mejora de su adherencia terapéutica y la adecuación de su prescripción, podrían minimizar el impacto de la afirmación previa. Es por ello necesaria una investigación futura que identifique quiénes son los pacientes que más podrían beneficiarse de esta intervención.

Las estrategias multiniveles y la continuidad asistencial, incorporando a la atención primaria y la farmacia comunitaria, son imperativas para de este modo poder disminuir de un modo eficaz la prevalencia de PPI en esta población, así como dar continuidad a las mejoras observadas en su adherencia terapéutica tras la aplicación del Modelo PCP. El estudio clínico descrito en esta tesis doctoral empleó el informe médico como vehículo de comunicación entre niveles asistenciales.

No obstante, creemos que han de explorarse canales de comunicación alternativos, de fácil empleo y eficaz resultado, que permitan una identificación sencilla por parte de los distintos profesionales sanitarios de aquellos pacientes susceptibles de beneficiarse de la dispensación ambulatoria de la medicación mediante SPD. Estos canales de comunicación han de permitir también la identificación de pacientes en los que es necesario garantizar la continuidad de una estrategia progresiva de adecuación de la medicación iniciada en el entorno hospitalario.

La farmacia comunitaria ha de tener un papel relevante en el cuidado de la población en estudio, más allá de la dispensación en poblaciones seleccionadas de la medicación ambulatoria mediante SPD.

Estrategias educativas en pacientes independientes para la gestión de su medicación han demostrado ser altamente eficaces mejorando la adherencia de pacientes crónicos [234]. Este tipo de intervención debería valorarse como un servicio profesional estandarizado y disponible para aquellos pacientes en los que una transición asistencial genere cambios significativos en la composición de su farmacoterapia.

Los análisis exploratorios realizados en el cuarto y último estudio que compone la tesis sugieren que a medida que aumenta la magnitud del beneficio de la intervención en la mejora de la adecuación de la prescripción en pacientes no adherentes, mayor es la probabilidad de que estos acaban teniendo una adherencia óptima. Estos resultados subrayan la existencia de una íntima relación entre la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica y, por tanto, la necesidad de abordar ambas problemáticas de un modo integral. Para ello, es necesario un mayor conocimiento respecto a las implicaciones que tiene la adecuación de la prescripción en la adherencia terapéutica en pacientes mayores polimedicados.

Son múltiples los estudios que describen las características demográficas, clínicas o farmacológicas de los pacientes vulnerables a la falta de adherencia. Sin embargo, son escasos aquellos que adoptan la perspectiva del medicamento en lugar de la persona. Es decir, ¿qué características tienen aquellos medicamentos que inducen con mayor probabilidad una peor adherencia terapéutica en los pacientes? Disponer de esta información en el contexto de estudios realizados en pacientes mayores con multimorbilidad expuestos a polifarmacia es de interés, dado que al igual que conocemos aquellos medicamentos de alto riesgo para inducir EAM en pacientes crónicos [289], permitiría caracterizar medicamentos de alto riesgo de inducir falta de adherencia en esta población. Este análisis está previsto a partir de los resultados de nuestro estudio.

Finalmente, es crítico reflexionar sobre las posibilidades de escalar este modelo avanzado de revisión de la medicación a otros entornos. ¿Ha de tener el Modelo PCP idénticas características con independencia del nivel asistencial en que sea aplicado? ¿Podría cambiar la configuración de los equipos interdisciplinares y/o su rol en función del entorno de implementación? Es necesario para ello avanzar en una propuesta de escalabilidad a entornos variables.

5.5 REFLEXIÓN FINAL

La adherencia terapéutica en el paciente crónico ha representado hasta el momento un campo abundantemente explorado. Sin embargo, el impacto de esta investigación en la práctica clínica y en beneficio del paciente con multimorbilidad ha sido, cuanto menos, modesto.

Paralelamente, la adecuación de la prescripción en el paciente con multimorbilidad ha supuesto un cambio de paradigma en el modelo de atención a esta población. Por ello, hemos evolucionado desde la aplicación sistemática de recomendaciones basadas en guías de práctica clínica orientadas a pacientes con patologías crónicas aisladas, hasta el empleo de modelos de revisión de la medicación, centrados en el paciente y, por tanto, sensibles a sus valores y preferencias.

Ambos entornos de conocimiento han transcurrido hasta el momento a través de caminos separados, obviando la existencia de una íntima relación entre ellos, y la necesidad de abordarlos conjuntamente.

El Modelo PCP, de acuerdo con su nueva conceptualización, trata de poner punto final a esta problemática, asumiendo que la adecuación de la prescripción y la mejora de la adherencia terapéutica han de ser contemplados desde una misma aproximación, por supuesto, centrada en la persona.

La presente tesis doctoral confirma la hipótesis previa, avalando el beneficio de la estrategia diseñada en variables relacionadas tanto con la adecuación de la prescripción como con la adherencia terapéutica. Para ello, se vale de una población con multimorbilidad y especialmente vulnerable, de acuerdo con su fragilidad, nivel de dependencia y exposición a polifarmacia.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- ☑ El cuestionario ARMS-e es una versión adaptada al español del cuestionario ARMS que es adecuada para la medida de la adherencia en pacientes con multimorbilidad. Su estructura facilita un abordaje multidimensional de la falta de adherencia permitiendo individualizar posibles intervenciones en función de las barreras detectadas en cada paciente.

- ☑ Se ha identificado un conjunto de intervenciones adecuadas para mejorar la adherencia en pacientes con multimorbilidad, destacando entre ellas, estrategias de simplificación de la farmacoterapia; de optimización de su seguridad; y de educación y motivación del paciente y en su caso, del cuidador principal.

- ☑ Se propone una nueva versión del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia para adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad. Para ello, se han incorporado en sus diferentes etapas: i) una valoración cualitativa de la adherencia mediante el cuestionario ARMS-e y, ii) intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica basadas en disminuir y facilitar la gestión de la complejidad terapéutica, identificar y sustituir medicamentos de alto riesgo y, educar y motivar al paciente (y/o cuidador principal).

- ☑ La aplicación del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona en pacientes con multimorbilidad mejora significativamente la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica.

- ☑ Entre los beneficios de aplicar el Modelo de Prescripción Centrado en la Persona en pacientes con multimorbilidad encontramos un aumento en la proporción de pacientes adherentes y en su tasa de recogida de medicación. También observamos reducciones en el número de medicamentos crónicos, en la proporción de pacientes con polifarmacia excesiva, en la complejidad del régimen terapéutico, en la carga anticolinérgica y/o sedante y, en la prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas.

- ☑ La existencia de una asociación entre la adecuación de la prescripción y la adherencia terapéutica resaltan la necesidad de su abordaje conjunto.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO. [Internet]. 2003 [Citado: 12 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
2. Sackett DL, Haynes RB. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1976.
3. Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: Implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 1993;72(10): 68D-74D.
4. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(5):691-705.
5. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Treatment adherence and persistence: Causes, consequences and improvement strategies. Aten Primaria. 2009:41(6):342-8.
6. Haynes RB, Taylor DW SD. Compliance in health care. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1979.
7. Diucup KA, Meleis AI. Compliance: An interactionist approach. Nurs Res. 1982;31(1):31-6.
8. Meichenbaum D, Turk DC. Facilitating treatment adherence: A practioner's guidebook. New York: Plenum; 1987.
9. Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know. Med Care. 2005;43:517–20.
10. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. Value Health. 2008;11(1):44-7.
11. Rudi Sola N, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M. Factores y barreras a la adherencia. En: Ibarra O, Ramón B, Verdugo M, editores. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Madrid: Euromedice Vivactis; 2017.

12. Allemann SS, Nieuwlaat R, van den Bemt BJF, Hersberger KE, Arnet I. Matching adherence interventions to patient determinants using the theoretical domains framework. Front Pharmacol. 2016;7:1-11.

13. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: A comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. Int J Nurs Stud. 2007;44(8):1468-77.

14. Spencer-Bonilla G, Quiñones AR, Montori VM. Assessing the burden of treatment. J Gen Intern Med. 2017;32(10):1141-5.

15. Schüz B, Marx C, Wurm S, Warner LM, Ziegelmann JP, Schwarzer R, et al. Medication beliefs predict medication adherence in older adults with multiple illnesses. J Psychosom Res. 2011;70(2):179-87.

16. Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults. Geriatr Gerontol Int. 2016;16(10):1093-101.

17. Jin HK, Kim YH, Rhie SJ. Factors affecting medication adherence in elderly people. Patient Prefer Adherence. 2016;10:2117-25.

18. Kvarnström K, Airaksinen M, Liira H. Barriers and facilitators to medication adherence: a qualitative study with general practitioners. BMJ Open. 2018;8(1):e015332.

19. Pagès-Puigdemont N, Tuneu L, Masip M, Valls P, Puig T, Mangues MA. Determinants of medication adherence among chronic patients from an urban area: a cross-sectional study. Eur J Public Health. 2019;29(3):419-24.

20. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). Ann Intern Med. 2018;169(1):30-5.

21. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: Analysis of 195,930 electronic prescriptions. J Gen Intern Med. 2010;25(4):284-90.

22. Stirratt MJ, Curtis JR, Danila MI, Hansen R, Miller MJ, Gakumo CA. Advancing the science and practice of medication adherence. J Gen Intern Med. 2018;33(2):216-22.

23. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. Med Care; 2004;42(3):200-9.

24. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: Insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52:275-301.

25. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, Rincon JC, Lee WJ, Anguiano RH. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(2):157-64.

26. Chen N, Brooks MM, Hernandez I. Latent classes of adherence to oral anticoagulation therapy among patients with a new diagnosis of atrial fibrillation. JAMA Netw Open. 2020;3(2):e1921357.

27. Valgimigli M, Garcia Garcia HM, Vrijens B, Vranckx P, McFadden EP, Costa F, et al. Standardized classification and framework for reporting, interpreting, and analysing medication non-adherence in cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Non-adherence Academic Research Consortium (NARC). Eur Heart J. 2019;40(25):2070-85.

28. Nguyen TMU, Caze A La, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(3):427-45.

29. Pednekar PP, Ágh T, Malmenäs M, Raval AD, Bennett BM, Borah BJ, et al. Methods for measuring multiple medication adherence: A systematic review–report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. Value Health. 2019;22(2):139-56.

30. Giardini A, Martin MT, Cahir C, Lehane E, Menditto E, Strano M, et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. Aging Clin Exp Res. 2016;28(3):371-81.

31. Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marín Gil R, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. Eur J Intern Med. 2012;23(6):506-12.

32. Jank S, Bertsche T, Schellberg D, Herzog W, Haefeli WE. The A14-scale: development and evaluation of a questionnaire for assessment of adherence and individual barriers. Pharm World Sci. 2009;31(4):426-31.

33. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. Arch Psychol. 1932;22(140):1-55.

34. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. Value Health. 2009;12(1):118-23.

35. Matza LS, Yu-Isenberg KS, Coyne KS, Park J, Wakefield J, Skinner EP, et al. Further testing of the reliability and validity of the ASK-20 adherence barrier questionnaire in a medical center outpatient population. Curr Med Res Opin. 2008;24(11):3197-206.

36. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. Patient Educ Couns. 1999;37(2):113-24.

37. Jerant A, DiMatteo R, Arnsten J, Moore-Hill M, Franks P. Self-report adherence measures in chronic illness. Med Care. 2008;46(11):1134-9.

38. Mayberry LS, Gonzalez JS, Wallston KA, Kripalani S, Osborn CY. The ARMS-D out performs the SDSCA, but both are reliable, valid, and predict glycemic control. Diabetes Res Clin Pract. 2013;102(2):96-104.

39. Kim CJ, Park E, Schlenk EA, Kim M, Kim DJ. Psychometric evaluation of a Korean version of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) in adults with type 2 diabetes. Diabetes Educ. 2016;42(2):188-98.

40. Sattler ELP, Lee JS, Perri M. Medication (re)fill adherence measures derived from pharmacy claims data in older americans: A review of the literature. Drugs Aging. 2013;30(6):383-99.

41. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. Ann Pharmacother. 2009;43(1):36-44.

42. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: A proposal for standard definitions and preferred measures. Ann Pharmacother. 2006;40(7-8):1280-8.

43. Pednekar P, Malmenas MM, Ágh T, Bennett B, Peterson A. Measuring multiple medication adherence—which measure when? En: Value & outcomes spotlight. ISPOR— Pro Soc Health Econ Outcomes Res. [Internet]. 2017 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.ispor.org/docs/default-source/publications/newsletter/measuring_multiple_medication_adherence_which_measure_when.pdf?sfvrsn=f9946e55_0

44. Dima AL, Dediu D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. PLoS One. 2017;12(4):1-14.

45. Allemann SS, Dediu D, Dima AL. Beyond adherence thresholds: A simulation study of the optimal classification of longitudinal adherence trajectories from medication refill histories. Front Pharmacol. 2019;10:383.

46. Bijlsma MJ, Janssen F, Hak E. Estimating time-varying drug adherence using electronic records: Extending the proportion of days covered (PDC) method. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(3):325-32.

47. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. J Am Coll Cardiol. 2016;68(8):789-801.

48. Cramer JA, Benedict Á, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: A review. Int J Clin Pract. 2008;62(1):76-87.

49. Han E, Suh DC, Lee SM, Jang S. The impact of medication adherence on health outcomes for chronic metabolic diseases: A retrospective cohort study. Res Soc Adm Pharm. 2014;10(6):e87-98.

50. Burnier M. Is there a threshold for medication adherence? Lessons learnt from electronic monitoring of drug adherence. Front Pharmacol. 2019;9:1540.

51. World Health Organization. World report on ageing and health. Geneva: WHO. [Internet]. 2015 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/186463

52. Institut d'Estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Estructura per sexe i edat. Sèrie temporal. Banc d'estadístiques de municipis i comarques. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. [Internet]. 2021 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.idescat.cat/?lang=es

53. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa o avançada. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. [Internet]. 2020 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf

54. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Enquesta de salut de Catalunya 2020. Informe del principals resultats. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. [Internet]. 2015 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/estadistiques-sanitaries/enquestes/Enquesta-de-salut-de-Catalunya/Resultats-de-lenquesta-de-salut-de-Catalunya/documents/2020/resum-executiu-ESCA-2020.pdf

55. Koné Pefoyo AJ, Bronskill SE, Gruneir A, Calzavara A, Thavorn K, Petrosyan Y, et al. The increasing burden and complexity of multimorbidity. BMC Public Health. 2015;15:415.

56. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. PLoS One. 2014;9(7):e102149.

57. Palladino R, Pennino F, Finbarr M, Millett C, Triassi M. Multimorbidity and health outcomes in older adults in ten European health systems, 2006–15. Health Aff. 2019;38(4):613-23.

58. Castro C. El 40% de los españoles mayores de 50 convive con dos o más enfermedades. Madrid: El Independiente. [Internet]. 2 de abril de 2019 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: Disponible en: https://www.elindependiente.com/vida-sana/2019/04/02/40-los-espanoles-mayores-50-convive-dos-mas-enfermedades/

59. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. Br J Gen Pract. 2011;61(582):e12-21.

60. Villén N, Guisado-Clavero M, Fernández-Bertolín S, Troncoso-Mariño A, Foguet-Boreu Q, Amado E, et al. Multimorbidity patterns, polypharmacy and their association with liver and kidney abnormalities in people over 65 years of age: a longitudinal study. BMC Geriatr. 2020;20(1):206.

61. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity: A cascade of failure. BMJ. 2015;350:h1059.

62. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17(1):230.

63. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2016;67:130-8.

64. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(3):255-63.

65. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(6):392-7.

66. Gobbens RJJ, Luijkx Katrien G. KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. In Search of an integral conceptual definition of frailty: Opinions of experts. J Am Med Dir Assoc. 2010;11(5):338-43.

67. Abizanda P, Romero L, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodriguez-Manas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults? J Nutr Heal Aging. 2014;18(6):622-7.

68. Amblàs-Novellas J, Espaulella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo XXI : a propósito de los índices de fragilidad. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(3):159-66.

69. Rockwood K, Mitnitski A. Resilience and frailty: Further steps, best taken together. Eur Geriatr Med. 2015;5(6):405-7.

70. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Molist Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espaulella Panicot J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral Geriátrica. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(3):119-27.

71. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. Can Med Assoc J. 2005;173(5):489-95.

72. Romero-Ortuno R, Kenny RA. The frailty index in Europeans: Association with age and mortality. Age Ageing. 2012;41(5):684-9.

73. Drubbel I, De Wit NJ, Bleijenberg N, Eijkemans RJC, Schuurmans MJ, Numans ME. Prediction of adverse health outcomes in older people using a frailty index based on routine primary care data. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci. 2013;68(3):301-8.

74. Hoogendijk EO, Van Der Horst H, Deeg DJH, Frijters DHM, Prins BAH, Jansen AAP, et al. The identification of frail older adults in primary care: Comparing the accuracy of five simple instruments. Age Ageing. 2013;42(2):262-5.

75. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. J Am Geriatr Soc. 2014;62(4):721-6.

76. Romero Ortuño R. El instrumento de fragilidad para atención primaria de la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE-FI): resultados de la muestra española. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46(5):243-9.

77. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Espaulella J, Oller R, Molist-Brunet N, Inzitari M, et al. Frail-VIG index: A concise frailty evaluation tool for rapid geriatric assessment. BMC Geriatr. 2018;18(1):1-12.

78. Moreno-Ariño M, Torrente Jiménez I, Cartanyà Gutiérrez A, Oliva Morera JC, Comet R. Assessing the strengths and weaknesses of the Clinical Frailty Scale through correlation with a frailty index. Aging Clin Exp Res. 2020;32(11):2225-32.

79. Onder G, Vetrano DL, Marengoni A, Bell JS, Johnell K, Palmer K. Accounting for frailty when treating chronic diseases. Eur J Intern Med.;56:49-52.

80. World Health Organization. Centre for Health Development. A glossary of terms for community health care and services for older persons. Ageing and health technical report. Geneva: WHO. [Internet]. 2004 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68896/WHO_WKC_Tech.Ser._04.2.pdf?sequence=1

81. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. J Clin Epidemiol. 2012;65(9):989-95.

82. O'Dwyer M, Peklar J, McCallion P, McCarron M, Henman MC. Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study. BMJ Open. 2016;6(4):e010505.

83. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation: Making it safe and sound. London: The King's Fund. [Internet]. 2013 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: www.kingsfund.org.uk

84. Polypharmacy Model of Care Group. Scottish Government. Polypharmacy guidance, realistic prescribing. 3rd edition. Edinburgh: Scottish Government. [Internet]. 2018 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf

85. LOWN Institute. Medication overload : America's other drug problem. How to drive to prescribe is harming older adults. Needham: LOWN Institute. [Internet]. 2019 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: file:///C:/Users/javig/Downloads/medication-overload-lown-web.pdf

86. Martin-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(1):2-8.

87. Coma A. Consum de fàrmacs en las persones grans. En: XXV Congrés de la Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia: 7 y 8 de noviembre de 2019, Barcelona. [Internet]. 2019 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://acmcb.es/files/425-16745-DOCUMENT/Coma1907.11.2019.pdf

88. Mannucci PM, Nobili A, Tettamanti M, Pasina L, Franchi C, Sparacio E, et al. Multimorbidity and polypharmacy in the elderly: Lessons from REPOSI. Intern Emerg Med. 2014;9(7):723-34.

89. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development validation of the medication regimen complexity index. Ann Pharmacother. 2004;38(9):1369-76.

90. Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-Garcia E, Esteban C, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Medication Regimen Complexity Index adapted to Spanish. Ann Pharmacother. 2016;50(11):918-25.

91. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: A systematic review. J Am Geriatr Soc. 2017;65(4):747-53.

92. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Amblàs-Novellas J, Espaulella-Panicot J, et al. Medication regimen complexity on hospital admission in patients with advanced chronic conditions in need of palliative care. Eur J Hosp Pharm. 2019;26(5):262-7.

93. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: A population-based cohort study. Ann Pharmacother. 2016;50(2):89-95.

94. Brysch EG, Cauthon KAB, Kalich BA, Sarbacker GB. Medication regimen complexity index in the elderly in an outpatient setting: A literature review. Consult Pharm. 2018;33(9):484-96.

95. Curtain CM, Chang JY, Cousins J, Parameswaran Nair N, Bereznicki B, Bereznicki L. Medication Regimen Complexity Index prediction of adverse drug reaction–related hospital admissions. Ann Pharmacother. 2020;54(10):996-1000.

96. Bellostas-Muñoz L, Díez-Manglano J. Complexity of the medication regimen for polypathological patients. Rev Clin Esp. 2018;218(7):342-50.

97. Chang WT, Kowalski SR, Sorich W, Alderman CP. Medication regimen complexity and prevalence of potentially inappropriate medicines in older patients after hospitalisation. Int J Clin Pharm. 2017;39(4):867-73.

98. Katusiime B, Corlett S, Krska J. Development and validation of a revised instrument to measure burden of long-term medicines use: the Living with Medicines Questionnaire version 3. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:155-68.

99. Krska J, Katusiime B, Corlett SA. Patient experiences of the burden of using medicines for long-term conditions and factors affecting burden: A cross-sectional survey. Heal Soc Care Community. 2018;26(6):946-59.

100. Duncan P, Murphy M, Man M-S, Chaplin K, Gaunt D, Salisbury C. Development and validation of the Multimorbidity Treatment Burden Questionnaire (MTBQ). BMJ Open. 2018;8(4):e019413.

101. Gatti ME, Jacgbson KL, Gazmararian JA, Schmotzer B, Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(7):657-64.

102. DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: A meta-analysis. Med Care. 2007;45(6):521-8.

103. Foot H, La Caze A, Gujral G, Cottrell N. The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: A meta-analysis. Patient Educ Couns. 2016;99(5):706-17.

104. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. J Psychosom Res. 1999;47(6):555-67.

105. Phatak HM, Thomas J. Relationship between beliefs about medications and nonadherence to prescribed chronic medications. Ann Pharmacther. 2006;40(10):1737-42.

106. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(1):79-89.

107. Tangiisuran B, Graham Davies J, Wright JE, Rajkumar C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. Drugs Aging. 2012;29(8):669-79.

108. Somers A, Robays H, Vander Stichele R, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. J Nutr Health Aging. 2010;14(6):477-82.

109. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: A systematic review. J Am Geriatr Soc. 2014;62(12):2261-72.

110. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Vander Stichele R, Christiaens T, et al. Mortality, hospitalisation, institutionalisation in community-dwelling oldest old: The impact of medication. Arch Gerontol Geriatr. 2016;65:9-16.

111. Mannesse C. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. Age Ageing. 2000;29(1):35-9.

112. Berhe DF, Taxis K, Haaijer-Ruskamp FM, Mulugeta A, Mengistu YT, Burgerhof JGM, et al. Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient adherence with antihypertensive medication – a study in ambulatory patients. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(9):2107-17.

113. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: Looking beyond cost and regimen complexity. Am J Geriatr Pharmacother. 2011;9(1):11-23.

114. Rohatgi KW, Humble S, McQueen A, Hunleth JM, Chang S-H, Herrick CJ, et al. Medication adherence and characteristics of patients who spend less on basic needs to afford medications. J Am Board Fam Med. 2021;34(3):561-70.

115. Fernández-Ruiz ML, Sánchez-Bayle M, Fernández-Ruiz S, Palomo L. El efecto de los copagos sobre la adherencia a los medicamentos prescritos. Aten Primaria. 2015;47(9):606-7.

116. Sinnott S-J, Buckley C, O'Riordan D, Bradley C, Whelton H. The Effect of copayments for prescriptions on adherence to prescription medicines in publicly insured populations; a systematic review and meta-Analysis. PLoS One. 2013;8(5):e64914.

117. Scalvini S, Bernocchi P, Villa S, Paganoni AM, La Rovere MT, Frigerio M. Treatment prescription, adherence, and persistence after the first hospitalization for heart failure: A population-based retrospective study on 100785 patients. Int J Cardiol. 2021;330:106-11.

118. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. Respir Med. 2013;107(10):1481-90.

119. Padilla López A, Alós-Almiñana M, Peris JE. Health outcomes and primary adherence to secondary prevention treatment after st-elevation myocardial infarction: a Spanish cohort study. J Cardiovasc Transl Res. 2021;14(2):308-16.

120. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: A systematic review. BMJ Open. 2018;8(1):e016982.

121. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. Risk Manag Healthc Policy. 2014;7:35-44.

122. Qiao Y, Steve Tsang CC, Hohmeier KC, Dougherty S, Hines L, Chiyaka ET, et al. Association between medication adherence and healthcare costs among patients receiving the low-income subsidy. Value Health. 2020;23(9):1210-7.

123. Walsh CA, Bennett KE, Wallace E, Cahir C. Identifying adherence patterns across multiple medications and their association with health outcomes in older community-dwelling adults with multimorbidity. Value Health. 2020;23(8):1063-71.

124. Haynes R, McDonald H, Garg A, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD000011.

125. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. Drugs Aging. 2008;25(4):307-24.

126. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving medication adherence and health outcomes in older adults: An evidence-based review of randomized controlled trials. Drugs Aging. 2017;34(3):191-201.

127. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(11):CD000011.

128. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. Pharmacotherapy. 2003;23(1):80-7.

129. Demonceau J, Ruppar T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: A systematic literature review and meta-analysis. Drugs. 2013;73(6):545-62.

130. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. Aten Primaria. 2016;48(2):121-30.

131. Cross AJ, Elliott RA, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD012419.

132. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: A systematic review. Arch Intern Med. 2007;167(6):540-50.

133. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD000011.

134. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: A systematic review. J Adv Nurs. 2008;63(2):132-43.

135. Vervloet M, Linn AJ, van Weert JCM, de Bakker DH, Bouvy ML, van Dijk L. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: A systematic review of the literature. J Am Med Inform Assoc. 2012;19(5):696-704.

136. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RCM, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: A systematic review. Ann Intern Med. 2012;157(11):785-95.

137. Moullec G, Gour-Provencal G, Bacon SL, Campbell TS, Lavoie KL. Efficacy of interventions to improve adherence to inhaled corticosteroids in adult asthmatics: Impact of using components of the chronic care model. Respir Med. 2012;106(9):1211-25.

138. Molloy GJ, O'Carroll RE, Witham MD, McMurdo MET. Interventions to enhance adherence to medications in patients with heart failure a systematic review. Circ Heart Fail. 2012 ;5(19):126-33.

139. Omran D, Guirguis LM, Simpson SH. Systematic review of pharmacist interventions to improve adherence to oral antidiabetic medications in people with type 2 diabetes. Can J Diabetes. 2012;36(5):292-9.

140. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. Ann Intern Med. 2010;152(11):726-32.

141. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med. 2007;147(8):573-7.

142. Marengoni A, Monaco A, Costa E, Cherubini A, Prados-Torres A, Muth C, et al. Strategies to improve medication adherence in older persons: Consensus statement from the Senior Italia Federanziani Advisory Board. Drugs Aging. 2016;33(9):629-37.

143. Kronish IM, Moise N. In Search of a "magic pill" for medication nonadherence. JAMA Intern Med. 2017;177(5):631-2.

144. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: A systematic overview of published assessment tools. 2014;70(1):1-11.

145. Beers E, Egberts TCG, Leufkens HGM, Jansen PAF. Information for adequate prescribing to older patients. Drugs Aging. 2013;30(4):255-62.

146. Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. Curr Med Chem. 2010;17(6):571-84.

147. Woodford HJ, Fisher J. New horizons in deprescribing for older people. Age Ageing. 2019;48(6):768-775.

148. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(1):201-10.

149. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of potentially inappropriate prescribing on adverse drug events, health related quality of life and emergency hospital attendance in older people attending general practice: A prospective cohort study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017;72(2):271-7.

150. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Kenny RA, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing according to STOPP and START and adverse outcomes in community-dwelling older people: a prospective cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(3):849-57.

151. do Nascimento MMG, Mambrini JV de M, Lima-Costa MF, Firmo JOA, Peixoto SWV, de Loyola Filho AI. Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(5):615-21.

152. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner C, Thürmann P. Association between potentially inappropriate medication (PIM) use and risk of hospitalization in older adults: An observational study based on routine data comparing PIM use with use of PIM alternatives. PLoS One. 2016;11(2):e0146811.

153. Mekonnen AB, Redley B, Courten B, Manias E. Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. En prensa 2021. DOI: 10.1111/bcp.14870.

154. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. Geneva: WHO. [Internet]. 2019 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/medication-safety-in-polypharmacy-technical-report

155. World Health Organization. Medication safety in high-risk situations. Geneva: WHO. [Internet]. 2019 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/medication-safety-in-high-risk-situations

156. Lucchetti G, Lucchetti ALG. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. Arch Gerontol Geriatr. 2017;68:55-61.

157. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213-8.

158. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.

159. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, Halil M, Savas S, Ulger Z, et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. Eur Geriatr Med. 2020;11(3):491-8.

160. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J, Bahat G, Topinkova E, Szczerbińska K, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Age Ageing. 2021;50(4):1189-99.

161. Kim MY, Etherton-Beer C, Kim CB, Yoon JL, Ga H, Kim HC, et al. Development of a consensus list of potentially inappropriate medications for Korean older adults. Ann Geriatr Med Res. 2018;22(3):121-9.

162. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Perez S, Nieto-Martín MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C, et al. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of evidence-based deprescribing for chronic patients criteria. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(11):2200-7.

163. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): Consensus validation. Age Ageing. 2017;46(4):600-7.

164. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(7):861-75.

165. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The EURO-FORTA (Fit for the aged) list: International consensus validation of a clinical tool for improved drug treatment in older people. Drugs Aging. 2018;35(1):61-71.

166. Chang C Bin, Yang SY, Lai HY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(12):1269-79.

167. Mann E, Böhmdorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: The Austrian consensus panel list. Wien Klin Wochenschr. 2012;124(5-6):160-9.

168. Matanović SM, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: A comprehensive protocol. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(8):1123-38.

169. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potenziell inadäquate medikation für ältere menschen: Die PRISCUS-liste. Dtsch Arztebl. 2010;107(31-32):543-51.

170. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. Scand J Prim Health Care. 2009;27(3):153-9.

171. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians. Drugs Aging. 2008;25(9):777-93.

172. Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. Arch Gerontol Geriatr. 2008;47(1):35-51.

173. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):725-31.

174. Pugh MJ V., Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly veterans affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. J Manag Care Pharm. 2006;12(7):537-45.

175. Thomas RE, Thomas BC. A systematic review of studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 Criteria in patients ≥ 65 years. Curr Aging Sci. 2019;12(2):121-54.

176. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, Lopez-Verde F, Pico-Soler V, Leiva-Fernandez F, et al. Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. PLoS One. 2020;15(8):e0237186.

177. de Agustín Sierra L, Rodríguez Salazar J, Jiménez-Muñoz AB, Molina Hernández MJ, Bermejo Bescós P, Iglesias Peinado I, et al. Potentially inappropriate medication in acute hospitalized elderly patients with polypharmacy: an observational study comparing PRISCUS, STOPP, and Beers criteria. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(5):757-66.

178. Moriarty F, Bennett K, Kenny RA, Fahey T, Cahir C. Comparing potentially inappropriate prescribing tools and their association with patient outcomes. J Am Geriatr Soc. 2020;68(3):526-34.

179. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol. 1992;45(10):1045-51.

180. Moral EG, Villafaina A, Arancha B, Ruiz A, Sánchez GA, Salim R, et al. Índice de Adecuación de los Medicamentos: Versión española modificada y guía del usuario. Plasencia: Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedicación y Salud. [Internet]. 2012 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: www.polimedicado.com

181. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. Ann Pharmacother. 2010;44(6):957-63.

182. Hanlon JT, Schmader KE. The Medication Appropriateness Index at 20: Where it started, where it has been, and where it may be going. Drugs Aging. 2013;30(11):893-900.

183. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: The medical research council cognitive function and ageing study. J Am Geriatr Soc. 2011;59(8):1477-83.

184. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. J Clin Psychiatry. 2001;62(Suppl 21):11-4.

185. Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic drug burden tools/scales and adverse outcomes in different clinical settings: A systematic review of reviews. Drugs Aging. 2018;35(6):523-38.

186. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. Arch Intern Med. 2007;167(8):781-7.

187. Tristancho-Pérez Á, Villalba-Moreno Á, Santos-Rubio MD, López-Malo MD, Santos-Ramos B, Sánchez-Fidalgo S. Anticholinergic exposure in elderly complex chronic patients: A cross-sectional study. Curr Pharm Des. En prensa 2021. DOI: 10.2174/1381612827666210830164054.

188. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: Results from the AIBL Study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;31(3):173-8.

189. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: A cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(2):160-5.

190. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. Aging Health. 2008;4(3):311-20.

191. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med. 2008;168(5):508-13.

192. Shippee ND, Shah ND, May CR, Mair FS, Montori VM. Cumulative complexity: A functional, patient-centered model of patient complexity can improve research and practice. J Clin Epidemiol. 2012;65(10):1041-51.

193. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. J Am Geriatr Soc. 2008;56(7):1333-41.

194. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. BMJ. 2006;332(7539):455-9.

195. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Gulp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol. 2006;46(12):1481-6.

196. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. Arch Gerontol Geriatr. 2016;62:1-8.

197. Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(3):257-66.

198. Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, Ryan C, Williams DJ, Bennett K. Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: A national database study. BMJ Open. 2018;8(7):1-8.

199. Harrison SL, Kouladjian O'Donnell L, Bradley CE, Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES, et al. Associations between the Drug Burden Index, potentially inappropriate medications and quality of life in residential aged care. Drugs Aging. 2018;35(1):83-91.

200. Hilmer SN. Calculating and using the drug burden index score in research and practice. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(11):1053-5.

201. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. London: National Institute for Health and Care Excellence. [Internet]. 2015 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng5/resources/medicines-optimisation-the-safe-and-effective-use-of-medicines-to-enable-the-best-possible-outcomes-pdf-51041805253

202. Onder G, Landi F, Fusco D, Corsonello A, Tosato M, Battaglia M, et al. Recommendations to prescribe in complex older adults: Results of the CRIteria to assess Appropriate Medication Use among Elderly complex patients (CRIME) project. Drugs Aging. 2014;31(1):33-45.

203. Thompson W, Lundby C, Graabæk T, Nielsen DS, Ryg J, Søndergaard J, et al. Tools for deprescribing in frail older persons and those with limited life expectancy: A systematic review. J Am Geriatr Soc. 2018;67(1):172-80.

204. Amblàs-Novellas J, Espaulella-Panicot J. Armonización terapéutica: la necesaria alineación de los sistemas de salud con los resultados que importan a las personas. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018;53(5):245-6.

205. Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE statement on medication review 2013. Basel: Pharmaceutical Care Network Europe. [Internet]. 2013 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.pcne.org/upload/files/150_20160504_PCNE_MedRevtypes.pdf

206. Molist Brunet N, Espaulella Panicot J, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Altimiras Roset J, et al. A patient-centered prescription model assessing the appropriateness of chronic drug therapy in older patients at the end of life. Eur Geriatr Med. 2015;6(6):565-9.

207. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E, González-Bueno J, Solà- Bonada N, Cruz-Grullón M, et al. Optimizing drug therapy in frail patients with type 2 diabetes mellitus. Aging Clin Exp Res. 2020;32(8):1551-9.

208. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, Garcia-Sánchez V, Segura-Martín LA, Codina-Jané C, et al. Therapeutic optimization through goal-oriented prescription in nursing homes. Int J Clin Pharm. 2021;43(4):990-7.

209. O'mahony D, O'connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. Age Ageing. 2011;40(4):419-22.

210. Fried TR, Tinetti ME IL et al. Health outcome prioritization as a tool for decision making among older persons with multiple chronic conditions. Arch Intern Med. 2011;171(1):1854-6.

211. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. J Am Geriatr Soc. 2004;52(11):1929-33.

212. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, et al. Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. Patient Educ Couns. 2015;98(1):102-10.

213. Vasilevskis EE, Shah AS, Hollingsworth EK, Shotwell MS, Mixon AS, Bell SP, et al. A patient-centered deprescribing intervention for hospitalized older patients with polypharmacy: Rationale and design of the Shed-MEDS randomized controlled trial. BMC Health Serv Res. 2019;19(1):165.

214. Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, Zullig LL, Mendys P, Safford M, et al. Recommendations for providers on person-centered approaches to assess and improve medication adherence. J Gen Intern Med. 2017;32(1):93-100.

215. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten Primaria. 2008;40(8):413-7.

216. Val Jiménez A, Amorós Ballestero G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromà M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. Aten primaria. 1992;10(5):767-70.

217. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. Lancet. 1975;1(7918):1205-7.

218. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. Patient Educ Couns. 2016;99(7):1079-86.

219. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. Schizophr Res. 2000;42(3):241-7.

220. Rosenbaum L. Beyond belief -- How people feel about taking medications for heart disease. N Engl J Med. 2015;372(2):183-7.

221. Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. JAMA. 2013;310(24):2611-2.

222. Millar AN, Daffu-O'Reilly A, Hughes CM, Alldred DP, Barton G, Bond CM, et al. Development of a core outcome set for effectiveness trials aimed at optimising prescribing in older adults in care homes. Trials. 2017;18(1):1-12.

223. Beuscart JB, Dalleur O, Boland B, Thevelin S, Knol W, Cullinan S, et al. Development of a core outcome set for medication review in older patients with multimorbidity and polypharmacy: A study protocol. Clin Interv Aging. 2017;12:1379-89.

224. Beuscart JB, Knol W, Cullinan S, Schneider C, Dalleur O, Boland B, et al. International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. BMC Med. 2018;16(1):1-9.

225. Rankin A, Cadogan CA, Ryan C, Clyne B, Smith SM, Hughes CM. Core cutcome set for trials aimed at improving the appropriateness of polypharmacy in older people in primary care. J Am Geriatr Soc. 2018;66(6):1206-12.

226. Clyne W, White S, McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. BMC Health Serv Res. 2012;12(1):425.

227. Holmes EAF, Hughes DA, Morrison VL. Predicting adherence to medications using health psychology theories: A systematic review of 20 years of empirical research. Value Health. 2014;17(8):863-76.

228. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Ollero-Baturone M, Santos-Ramos B. Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. Eur J Hosp Pharm. 2019;26(1):39-45.

229. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. Transl Behav Med. 2015;5(4):470-82.

230. Stange D, Kriston L, Von-Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Reducing cardiovascular medication complexity in a German university hospital: Effects of a structured pharmaceutical management intervention on adherence. J Manag Care Pharm. 2013;19(5):396-407.

231. Kuntz JL, Safford MM, Singh JA, Phansalkar S, Slight SP, Her QL, et al. Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: A qualitative review of research findings. Patient Educ Couns. 2014;97(3):310-26.

232. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):1199-208.

233. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. Atención Primaria. 2017;49(8):459-64.

234. Torres-Robles A, Benrimoj SI, Gastelurrutia MA, Martinez-Martinez F, Peiro T, Perez-Escamilla B, et al. Effectiveness of a medication adherence management intervention in a community pharmacy setting: a cluster randomised controlled trial. BMJ Qual Saf. 2021;bmjqs-2020-011671.

235. Schneider PJ, Murphy JE, Pedersen CA. Impact of medication packaging on adherence and treatment outcomes in older ambulatory patients. J Am Pharm Assoc. 2008;48(1):58-63.

236. Solomon DH, Gleeson T, Iversen M, Avorn J, Brookhart MA, Lii J, et al. A blinded randomized controlled trial of motivational interviewing to improve adherence with osteoporosis medications: Design of the OPTIMA trial. Osteoporos Int. 2010;21(1):137-44.

237. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9(9):CD008165.

238. Dills H, Shah K, Messinger-Rapport B, Bradford K, Syed Q. Deprescribing medications for chronic diseases management in primary care settings: A systematic review of randomized controlled trials. J Am Med Dir Assoc. 2018;19(11):923-935.e2.

239. Thillainadesan J, Gnjidic D, Green S, Hilmer SN. Impact of deprescribing interventions in older hospitalised patients on prescribing and clinical outcomes: A systematic review of randomised trials. Drugs Aging. 2018;35(4):303-19.

240. Petersen AW, Shah AS, Simmons SF, Shotwell MS, Jacobsen JM Lou, Myers AP, et al. Shed-MEDS: Pilot of a patient-centered deprescribing framework reduces medications in hospitalized older adults being transferred to inpatient postacute care. Ther Adv Drug Saf. 2018;9(9):523-33.

241. Elliott RA, O'Callaghan C, Paul E, George J. Impact of an intervention to reduce medication regimen complexity for older hospital inpatients. Int J Clin Pharm. 2013;35(2):217-24.

242. Díez-Manglano J, Giménez-López M, Garcés-Horna V, Sevil-Puras M, Castellar-Otín E, González-García P, et al. Excessive polypharmacy and survival in polypathological patients. Eur J Clin Pharmacol. 1 de junio de 2015;71(6):733-9.

243. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: Prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24(6):637-46.

244. Weir DL, Lee TC, McDonald EG, Motulsky A, Abrahamowicz M, Morgan S, et al. Both new and chronic potentially inappropriate medications continued at hospital discharge are associated with increased risk of adverse Events. J Am Geriatr Soc. 2020;68(6):1184-92.

245. Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espaulella-Panicot J, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Amblàs-Novellas J, et al. Potentially inappropriate medication in palliative care patients according to STOPP-Frail criteria. Eur Geriatr Med. 2018;9(4):543-50.

246. Johansen JS, Halvorsen KH, Svendsen K, Havnes K, Garcia BH. The impact of hospitalisation to geriatric wards on the use of medications and potentially inappropriate medications - a health register study. BMC Geriatr. 2020;20(1):190.

247. Hashimoto R, Fujii K, Shimoji S, Utsumi A, Hosokawa K, Tochino H, et al. Study of pharmacist intervention in polypharmacy among older patients: Non-randomized, controlled trial. Geriatr Gerontol Int. 2020;20(3):229-37.

248. Eshetie TC, Roberts G, Nguyen TA, Gillam MH, Maher D, Kalisch Ellett LM. Potentially inappropriate medication use and related hospital admissions in aged care residents: The impact of dementia. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(12):2414-23.

249. Dearing ME, Bowles S, Isenor J, Kits O, Kouladjian O'Donnell L, Neville H, et al. Pharmacist-led intervention to improve medication use in older inpatients using the Drug Burden Index: A study protocol for a before/after intervention with a retrospective control group and multiple case analysis. BMJ Open. 2020;10(2):1-9.

250. Ailabouni N, Mangin D, Nishtala PS. DEFEAT-polypharmacy: Deprescribing anticholinergic and sedative medicines feasibility trial in residential aged care facilities. Int J Clin Pharm. 2019;41(1):167-78.

251. Mach J, Gemikonakli G, Logan C, Vander Wyk B, Allore H, Ekambareshwar S, et al. Chronic polypharmacy with increasing Drug Burden Index exacerbates frailty and impairs physical function, with effects attenuated by deprescribing, in aged mice. Journals Gerontol Ser A. 2021;76(6):1010-8.

252. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(7):1432-44.

253. Muhlack DC, Hoppe LK, Saum KU, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. Age Ageing. 2019;49(1):20-5.

254. Wiecek E, Tonin FS, Torres-Robles A, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. Temporal effectiveness of interventions to improve medication adherence: A network meta-analysis. PLoS One. 2019;14(3):7-9.

255. Ulley J, Harrop D, Ali A, Alton S, Fowler Davis S. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: A systematic review. BMC Geriatr. 2019;19(1):15.

256. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. Avaluació de la prestació del servei SPD a farmàcies de Barcelona. En: 6a Jornada monogràfica seguretat del pacient i medicaments: 14 de abril de 2015, Barcelona. [Internet]. 2015 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en:http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/seguretat_i_medicaments/Errors/programa/MBarau.pdf

257. González Bueno J, Casals Pascual A, Calvo Cidoncha E, Sevilla Sánchez D, Rovira Pasqual JC, Solà Bonada N, et al. Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia y adecuación terapéutica en pacientes con multimorbilidad. En: 63 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: 8, 9 y 10 de Noviembre de 2018, Palma de Mallorca. [Internet]. 2018 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.sefh.es/eventos/63congreso/img/libro-comunicaciones-63Congreso.pdf

258. Zullig LL, Blalock D, Dougherty S, Henderson R, Ha CC, Oakes M, et al. The new landscape of medication adherence improvement: where population health science meets precision medicine. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1225-30.

259. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C. Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. Farm Hosp. 2018;42(3):128-34.

260. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence. [Internet]. 2016 [Citado: 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng56

261. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Health Policy. 2018;122(1):4-11.

262. Achterhof AB, Rozsnyai Z, Reeve E, Jungo KT, Floriani C, Poortvliet RKE, et al. Potentially inappropriate medication and attitudes of older adults towards deprescribing. PLoS One. 2020;15(10):e0240463.

263. Gillespie R, Mullan J, Harrison L. Attitudes towards deprescribing and the influence of health literacy among older Australians. Prim Health Care Res Dev. 2019;20:e78.

264. Reeve E, Wolff JL, Skehan M, Bayliss EA, Hilmer SN, Boyd CM. Assessment of attitudes toward deprescribing in older medicare beneficiaries in the United States. JAMA Intern Med. 2018;178(12):1673.

265. Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, Fukuhara S. Factors associated with patient preferences towards deprescribing: A survey of adult patients on prescribed medications. Int J Clin Pharm. 2019;41(2):531-7.

266. Coulter A. Measuring what matters to patients. BMJ. 2017;356:1-2.

267. The Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: A priority for global health reserach. London: The Academy of Medical Sciences. [Internet]. 2018 [Citado: 14 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://acmedsci.ac.uk/file-download/82222577

268. Liau SJ, Lalic S, Sluggett JK, Cesari M, Onder G, Vetrano DL, et al. Medication management in frail older people: Consensus principles for clinical practice, research, and education. J Am Med Dir Assoc. 2021;22(1):43-9.

269. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3(3):CD006560.

270. Romskaug R, Skovlund E, Straand J, Molden E, Kersten H, Pitkala KH, et al. Effect of clinical geriatric assessments and collaborative medication reviews by geriatrician and family physician for improving health-related quality of life in home-dwelling older patients receiving polypharmacy: A cluster randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2020;180(2):181-9.

271. Bonini G, Pasina L, Cortesi L, Cesari M, Bergamaschini L. Inappropriate prescribing in intermediate care facilities. Aging Clin Exp Res. 2021;33(4):1085-8.

272. Allemann SS, Nieuwlaat R, Navarro T, Haynes B, Hersbergera KE, Arnet I. Congruence between patient characteristics and interventions may partly explain medication adherence intervention effectiveness: An analysis of 190 randomized controlled trials from a Cochrane systematic review. J Clin Epidemiol. 2017;91:70-9.

273. Aggarwal B, Liao M, Mosca L. Medication adherence is associated with having a caregiver among cardiac patients. Ann Behav Med. 2013;46(2):237-42.

274. Sousa VD, Rojjanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: A clear and user-friendly guideline. J Eval Clin Pract. 2011;17(2):268-74.

275. World Health Organization. Process of translation and adaptation of instruments. Geneva: WHO. [Internet]. 2010 [Citado: 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/

276. Más Pons RM, Escribà Agüir V. La versión castellana de la escala “The Nursing Stress Scale”. Proceso de adaptación transcultural. Rev Esp Salud Pública. 1998;72(6):529-38.

277. ChronicPharma. Grupo de Investigación. Farmacoterapia y cronicidad. Sevilla: ChronicPharma. [Internet]. 2021. [citado 8 de junio de 2021]. Disponible en: http://chronicpharma.es/

278. Ollero Baturone M, Bernabeu-Witter M, Espinosa Almendro JM, García Estepa R, Morilla Herrera JC, Pascual de la Pisa, B, et al. Atención a pacientes pluripatológicos: Proceso asistencial integrado. 3ª edición. Sevilla: Consejería e Salud. Junta de Andalucía. 2018 [Citado: 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956d9925c_atencion_pacientes_pluripatologicos_2018.pdf

279. Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, Barón-Franco B, Fuertes A, Murcia-Zaragoza J, et al. Development of a new predictive model for polypathological patients. The PROFUND index. Eur J Intern Med. 2011;22(3):311-7.

280. Zullig LL, Deschodt M, Liska J, Bosworth HB, De Geest S. Moving from the trial to the real world: Improving medication adherence using insights of implementation science. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019;59(1):423-45.

281. Toscano Guzmán MD, Galván Banqueri M, Otero MJ, Alfaro Lara ER, Casajus Lagranja P, Santos Ramos B. Development of a trigger tool to identify adverse drug events in elderly patients with multimorbidity. J Patient Saf. 2021;17(6):e475-82.

282. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: RAND Corporation. [Internet]. 2001 [Citado: 12 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html

283. Avella JR. Delphi panels: Research design, procedures, advantages, and challenges. Int J Dr Stud. 2016;11:305-21.

284. Paez A. Grey literature: An important resource in systematic reviews. J Evid Based Med. En prensa 2017. DOI: 10.1111/jebm.12265.

285. Said-Criado I, Martínez-Pillado M, Regueiro-Martínez A. Aplicación del cuestionario CAMBADOS para pacientes crónicos digitales. Rev Clin Esp. 2021;221(Espec Congr):551.

286. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: A consolidated framework for advancing implementation science. Implement Sci. 2009;4(1):50.

287. Molist Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Gómez-Batiste X, McIntosh J, et al. Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: A patient-centered approach. Eur Geriatr Med. 2014;5(1):66-71.

288. Eton D, Ramalho de Oliveira D, Egginton J, Ridgeway J, Odell L, May C, et al. Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: A qualitative study. Patient Relat Outcome Meas. 2012;3:39-49.

289. Otero MJ, Moreno-Gómez AM, Santos-Ramos B, Agra Y. Developing a list of high-alert medications for patients with chronic diseases. Eur J Intern Med. 2014;25(10):900-8.

OTRAS PUBLICACIONES

8. OTRAS PUBLICACIONES

8.1 OTRAS PUBLICACIONES. ESTUDIO 5

ESTUDIO 5

Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad:

un camino de futuro

- **Objetivo**

Reflexionar sobre la relevancia e implicaciones de la autonomía y la toma compartida de decisiones en los pacientes frágiles con multimorbilidad como elementos necesarios para la personalización de su plan farmacoterapéutico.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

EDITORIAL
Artículo bilingüe inglés/español

Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro

Tailored care in frail patients with multimorbidity: future prospects

Javier González-Bueno[1,2], Joan Espaulella-Panicot[2,3]

[1]Servicio de Farmacia, Hospital Universitari de Vic (Consorci Hospitalari de Vic), Vic (Barcelona). España. [2]Grupo de Investigación en Cronicidad de la Cataluña Central (C-RG). Universitat de Vic/Universitat Central de Catalunya, Vic (Barcelona). España. [3]Servicio de Geriatría, Hospital Universitari de Vic (Consorci Hospitalari de Vic) & Hospital Universitari de la Santa Creu (Fundació Hospital de la Santa Creu de Vic), Vic (Barcelona). España.

Autor para correspondencia
Javier González-Bueno
Servicio de Farmacia
Consorci Hospitalari de Vic.
c/ Francesc Pla el Vigatà, 1
08500 Vic (Barcelona). España.

Correo electrónico:
javigbueno@gmail.com

Recibido el 21 de julio de 2021;
aceptado el 28 de julio de 2021.
Early Access date (09/01/2021).
DOI: 10.7399/fh.11801

Cómo citar este trabajo
González-Bueno J, Espaulella-Panicot J. Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro. Farm Hosp. 2021;45(5):221-2.

El envejecimiento progresivo de la población y el consiguiente aumento de la cronicidad son dos de los principales retos a los que se enfrentan los sistemas de salud. En este contexto, la multimorbilidad adquiere una gran relevancia por su elevada prevalencia en el paciente mayor y por su asociación con un mayor grado de discapacidad y fragilidad[1]. Esta última determina un estado de vulnerabilidad ante factores estresantes, exponiendo al individuo a una situación de alto riesgo de malos resultados de salud. Paralelamente, la prevalencia de polifarmacia en el paciente mayor con multimorbilidad presenta una tendencia dramáticamente progresiva[2]. Esto es debido no sólo al envejecimiento de la población, sino también a la aplicación sistemática en el paciente frágil con multimorbilidad de las recomendaciones procedentes de guías de práctica clínica orientadas al abordaje de pacientes con patologías crónicas aisladas. Todo lo anterior explica la especial vulnerabilidad de esta población a las repercusiones negativas de la polifarmacia, entre las que se incluyen un incremento de la exposición a prescripciones potencialmente inapropiadas y, en última instancia, un mayor riesgo de padecer acontecimientos adversos relacionados con la medicación y una mayor frecuentación sanitaria[3].

La personalización del plan farmacoterapéutico representa posiblemente el ejemplo paradigmático de individualización del plan de cuidados en el paciente frágil con multimorbilidad. Ello exige la adecuada revisión de su farmacoterapia, entendida esta como una evaluación estructurada de la medicación del paciente, con objeto de optimizar su utilización y mejorar los resultados en salud[4]. La revisión de la medicación promueve la prescripción apropiada, es decir, aquella para la que existe una indicación clara y basada en la evidencia, cuyos beneficios son superiores a sus riesgos, es bien tolerada, además de coste-efectiva[5]. Con este objetivo, se han desarrollado diferentes herramientas de utilidad, entre las que destacamos los denominados criterios explícitos, basados en recomendaciones estándares en forma de listas cerradas de medicamentos, y los modelos de práctica clínica, que complementan el conocimiento previo con una valoración geriátrica integral[6]. La revisión de la medicación reviste por tanto una complejidad variable en función de si incorpora en la toma de decisiones información clínica y farmacológica o si, por el contrario, también es sensible a los valores y preferencias del paciente[4]. Esto último requerirá ser capaces de capturar la experiencia del paciente respecto al abordaje de su enfermedad y también al conocimiento y manejo de su plan terapéutico. De este modo, trataremos de alcanzar los mejores resultados posibles en relación con un determinado plan farmacoterapéutico[7].

En los últimos años, la disponibilidad de evidencia científica que avale la utilidad de la optimización de la farmacoterapia en pacientes frágiles con multimorbilidad ha tenido un carácter exponencial. Al mismo tiempo, los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de estos pacientes hemos adquirido una sensibilidad progresiva sobre la importancia de su autonomía y la toma compartida de decisiones como elementos necesarios para la personalización de su plan farmacoterapéutico.

En tales circunstancias nace el concepto de prescripción eficaz (del inglés, *effective prescribing*), entendido como el proceso mediante el cual un proveedor de salud selecciona el mejor régimen terapéutico para lograr los objetivos clínicos y centrados en el paciente después de analizar la información compartida para la toma de decisiones. La prescripción eficaz también permite que el paciente comprenda cómo, cuándo y por qué debe tomarse cada medicamento[8]. El concepto de prescripción eficaz, adoptado institucionalmente en el entorno sanitario escocés[9], se encuentra íntimamente ligado al de adecuación de la prescripción, no tratándose sin embargo de conceptos intercambiables. Y es que el primero también considera la discusión de soluciones a las barreras percibidas por los pacientes para la recogida y administración de los medicamentos que forman parte de un plan de tratamiento acordado[10]. Es decir, la prescripción eficaz supone implícitamente la consideración de la adherencia terapéutica como elemento necesariamente ligado a la adecuación de la prescripción.

Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

En coherencia con la aproximación previa, hemos de contemplar como prescripciones potencialmente inapropiadas aquellas relacionadas con medicamentos que el paciente no desea o no es capaz de administrarse tal y como han sido prescritos[9]. Por tanto, los valores y preferencias del paciente, así como sus capacidades, han de ser contemplados en el transcurso de la revisión de su farmacoterapia al igual que son habitualmente considerados otros elementos de decisión como su situación clínica y funcional, o su esperanza de vida y objetivos terapéuticos. Ello supone un cambio en nuestra visión, de un enfoque centrado en la enfermedad a otro centrado en el paciente.

¿Cómo podemos abordar esta nueva realidad? ¿Son útiles las herramientas y elementos de decisión aplicados hasta el momento en la práctica asistencial del paciente frágil con multimorbilidad?

A nuestro criterio, los modelos de práctica clínica que incorporan una valoración geriátrica integral representan un recurso preferente[9,11], al facilitar la armonización terapéutica, basándose en una toma de decisiones compartida e individualizada. La armonización terapéutica persigue el equilibrio entre la capacidad del paciente, resultado de sus recursos y habilidades y, su carga terapéutica, definida como la percepción de esfuerzo del paciente para su autocuidado y su impacto en su bienestar[12]. De este modo, un desequilibrio ocasionado por un aumento excesivo en su carga terapéutica, o bien una merma en sus capacidades funcionales, cognitivas y/o sociales, determinará un mayor riesgo de falta de adherencia y, en última instancia, peores resultados en salud[13]. Disponemos de herramientas para medir la carga terapéutica del paciente mayor con multimorbilidad[13]. Esta información, junto con las características clínicas del paciente, podría en un futuro permitirnos identificar pacientes especialmente vulnerables a la falta de adherencia y por tanto más susceptibles de beneficiarse de estrategias orientadas a conseguir una prescripción eficaz.

Asimismo, hemos de asegurarnos de que las estrategias de revisión de la farmacoterapia que empleemos nos permiten una toma compartida de decisiones. Sus implicaciones para el éxito de una prescripción eficaz son múltiples. Por un lado, el consenso en la toma de decisiones proporciona un beneficio adicional en la mejora de la adherencia terapéutica, al potenciar el conocimiento del paciente y su grado de satisfacción con las decisiones terapéuticas acordadas[14]. Por otro lado, la toma compartida de decisiones es un elemento crítico en toda intervención que contemple acciones de desprescripción, dado que la actitud del paciente respecto a este tipo de intervención no ha de estar necesariamente ligada a si el medicamento afectado representa o no una prescripción potencialmente inapropiada[15].

En todo caso, las estrategias previas no han de obviar la figura del cuidador principal, dada la frecuente dependencia de los pacientes con multimorbilidad para la gestión domiciliaria de su medicación. Además, el cuidador principal puede influir directamente en la adherencia terapéutica del paciente, resultado de trasladar sus capacidades y valores y creencias a la gestión de la medicación del paciente que está siendo cuidado.

Nos encontramos, por tanto, en un momento de madurez respecto a nuestro conocimiento y experiencia en la optimización de la medicación del paciente frágil con multimorbilidad, y de reflexión acerca del camino que hemos de proseguir en el futuro próximo. Con independencia de las tendencias terminológicas que podamos acabar adoptando durante los próximos años, es clara la necesidad de integrar en nuestra práctica clínica aquellas aproximaciones que satisfagan las necesidades de una verdadera atención centrada en la persona. Su implementación eficaz a través de la transformación de nuestra práctica clínica representa un auténtico reto. La consecución de este objetivo supondrá la integración efectiva del farmacéutico de hospital de perfil clínico en los equipos asistenciales, así como la alineación de nuestros objetivos con aquellos que verdaderamente importan a los pacientes.

Bibliografía

1. Nguyen QD, Wu C, Odden MC, Kim DH. Multimorbidity patterns, frailty, and survival in community-dwelling older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019;74(8):1265-70. DOI: 10.1093/gerona/gly205
2. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-Larrea V, *et al.* Evolution of polypharmacy in a Spanish population (2005-2015): A database study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29(4):433-43. DOI: 10.1002/pds.4956
3. Mekonnen AB, Redley B, de Courten B, Manias E. Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2021 May 18. DOI: 10.1111/bcp.14870
4. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, *et al.* PCNE definition of medication review: reaching agreement. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):1199-208. DOI: 10.1007/s11096-018-0696-7
5. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: A systematic overview of published assessment tools. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(1):1-11. DOI: 10.1007/s00228-013-1575-8
6. Thompson W, Lundby C, Graabaek T, Nielsen DS, Ryg J, Søndergaard J, *et al.* Tools for Deprescribing in Frail Older Persons and Those with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. J Am Geriatr Soc. 2018;67(1):172-80. DOI: 10.1111/jgs.15616
7. Beuscart JB, Knol W, Cullinan S, Schneider C, Dalleur O, Boland B, *et al.* International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. BMC Med. 2018;16(1):1-9. DOI: 10.1186/s12916-018-1007-9
8. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, *et al.* Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. Patient Educ Couns. 2015;98(1):102-10. DOI: 10.1016/j.pec.2014.09.015
9. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 3rd Edition, 2018. Scottish Government [consultado 19/07/2021]. Disponible en: https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf
10. Kuntz JL, Safford MM, Singh JA, Phansalkar S, Slight SP, Her QL, *et al.* Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: A qualitative review of research findings. Patient Educ Couns. 2014;97(3):310-26. DOI: 10.1016/j.pec.2014.08.021
11. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C. Patient-centered prescription model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. Farm Hosp. 2018;42(3):128-34. DOI: 10.7399/fh.10961
12. Eton DT, Ramalho de Oliveira D, Egginton JS, Ridgeway JL, Odell L, May CR, *et al.* Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: a qualitative study. Patient Relat Outcome Meas. 2012;3:39-49. DOI: 10.2147/prom.s34681
13. Spencer-Bonilla G, Quiñones AR, Montori VM. Assessing the Burden of Treatment. J Gen Intern Med. 2017;32(10):1141-5. DOI: 10.1007/s11606-017-4117-8
14. Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, Zullig LL, Mendys P, Safford M, *et al.* Recommendations for Providers on Person-Centered Approaches to Assess and Improve Medication Adherence. J Gen Intern Med. 2017;32(1):93-100. DOI: 10.1007/s11606-016-3851-7
15. Achterhof AB, Razsnyai Z, Reeve E, Jungo KT, Floriani C, Poortvliet RKE, *et al.* Potentially inappropriate medication and attitudes of older adults towards deprescribing. PLoS One. 2020;15(10):e0240463. DOI: 10.1371/journal.pone.0240463

8.2 OTRAS PUBLICACIONES. ESTUDIO 6

ESTUDIO 6

Factores determinantes de falta de adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad ingresados en un centro de atención intermedia

- **Objetivo**

Explorar factores determinantes de falta de adherencia terapéutica en pacientes mayores con multimorbilidad, no institucionalizados, expuestos a polifarmacia e ingresados en la unidad de convalecencia de un centro de atención intermedia.

International Journal of
Environmental Research and Public Health

MDPI

Article

Factors Associated with Medication Non-Adherence among Patients with Multimorbidity and Polypharmacy Admitted to an Intermediate Care Center

Javier González-Bueno [1,2,*], Daniel Sevilla-Sánchez [2,3], Emma Puigoriol-Juvanteny [4,5], Núria Molist-Brunet [2,6], Carles Codina-Jané [1,2] and Joan Espaulella-Panicot [2,6]

1 Pharmacy Department, Consorci Hospitalari de Vic, 08500 Barcelona, Spain; ccodinajane@gmail.com
2 Central Catalonia Chronicity Research Group (C3RG), University of Vic—Central University of Catalonia (UVIC-UCC), 08500 Barcelona, Spain; danielsevillasanchez@gmail.com (D.S.-S.); nmolist@hsc.chv.cat (N.M.-B.); jespaulella@hsc.chv.cat (J.E.-P.)
3 Pharmacy Department, Parc Sanitari Pere Virgili, 08023 Barcelona, Spain
4 Epidemiology Unit, Consorci Hospitalari de Vic, 08500 Barcelona, Spain; epuigoriol@chv.cat
5 Tissue Repair and Regeneration Laboratory (TR2Lab) Group, Faculty of Sciences and Technology & Faculty of Medicine, University of Vic—Central University of Catalonia (UVIC-UCC), 08500 Barcelona, Spain
6 Department of Geriatrics, Consorci Hospitalari de Vic & Fundació Hospital de la Santa Creu de Vic, 08500 Barcelona, Spain
* Correspondence: jgonzalezb@chv.cat

check for updates

Citation: González-Bueno, J.; Sevilla-Sánchez, D.; Puigoriol-Juvanteny, E.; Molist-Brunet, N.; Codina-Jané, C.; Espaulella-Panicot, J. Factors Associated with Medication Non-Adherence among Patients with Multimorbidity and Polypharmacy Admitted to an Intermediate Care Center. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9606. https://doi.org/10.3390/ijerph18189606

Academic Editors: Caitriona Cahir and Enrica Menditto

Received: 15 August 2021
Accepted: 9 September 2021
Published: 12 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Identifying determinants of medication non-adherence in patients with multimorbidity would provide a step forward in developing patient-centered strategies to optimize their care. Medication appropriateness has been proposed to play a major role in medication non-adherence, reinforcing the importance of interdisciplinary medication review. This study examines factors associated with medication non-adherence among older patients with multimorbidity and polypharmacy. A cross-sectional study of non-institutionalized patients aged ≥65 years with ≥2 chronic conditions and ≥5 long-term medications admitted to an intermediate care center was performed. Ninety-three patients were included (mean age 83.0 ± 6.1 years). The prevalence of non-adherence based on patients' multiple discretized proportion of days covered was 79.6% (n = 74). According to multivariable analyses, individuals with a suboptimal self-report adherence (by using the Spanish-version Adherence to Refills and Medications Scale) were more likely to be non-adherent to medications (OR = 8.99, 95% CI 2.80–28.84, $p < 0.001$). Having ≥3 potentially inappropriate prescribing (OR = 3.90, 95% CI 0.95–15.99, $p = 0.059$) was barely below the level of significance. These two factors seem to capture most of the non-adherence determinants identified in bivariate analyses, including medication burden, medication appropriateness and patients' experiences related to medication management. Thus, the relationship between patients' self-reported adherence and medication appropriateness provides a basis to implement targeted strategies to improve effective prescribing in patients with multimorbidity.

Keywords: multimorbidity; elderly; polypharmacy; inappropriate prescribing; medication adherence

1. Introduction

As the global population is ageing, the prevalence of people living with multimorbidity, defined as the presence of two or more chronic conditions, becomes increasingly common [1]. Elderly individuals with multimorbidity are associated with poorer health outcomes, including lower health-related quality of life, higher utilization of health care services, increased disability, frailty and mortality [2].

Polypharmacy, i.e., the use of five or more medications, is steadily rising in older adults due to the strict application of clinical practice guidelines focused on patients with single chronic conditions [3]. Medication non-adherence is a frequent consequence of

polypharmacy. Among medication non-adherence negative effects are increased morbidity, mortality and costs. Patients with multimorbidity are more likely to have polypharmacy and frailty, making them especially vulnerable to non-adherence and the associated consequences [4,5].

Adherence to medications is the process by which patients take their medication as prescribed, further divided into three quantifiable phases: initiation, implementation and discontinuation. In accordance with ABC taxonomy, non-adherence can occur due to a late or non-initiation of the prescribed treatment, suboptimal implementation of the dosing regimen or early discontinuation [6]. Medication non-adherence is a multifactorial process caused by a highly complex interplay between many modifiable and unmodifiable determinants, which can be categorized into five dimensions (socioeconomic, patient-related, therapy-related, condition-related and health system-related) [7]. The more complex a treatment regimen, the higher the risk of non-adherence. Medication adherence also changes due to adverse drug events (ADEs) or patients' inadequate knowledge and/or beliefs about drug therapy [8]. However, most of the research on medication non-adherence determinants has focused on patients with single chronic conditions despite the urgent need to understand what influences patients with multimorbidity to take their medicines [9].

There is no standard criterion available to measure adherence in patients receiving polypharmacy, so appropriate measurement of multiple medication adherence remains a challenge [10]. Self-report methods are the most frequently used indirect methods for measuring medication adherence [11]. Nevertheless, the use of self-report measures in monitoring medication adherence remains controversial as they can be biased by a ceiling effect [12]. In contrast, self-report measures might help inform tailored interventions by identifying individual barriers and beliefs that are influencing medication adherence [13]. Furthermore, the use of dispensing data has been a staple in adherence measurements due to their validity, relative accessibility and inexpensiveness [14]. This allows the calculation of quasi-objective measures of adherence such as medication possession ratio (MPR) and proportion of days covered (PDC), based on the percentage of days the patient has medication available. Formulas for derivation of MPR or PDC differ between studies [10]. Multiple discretized PDC might be considered an estimate of choice due to its sensitivity, specificity and applicability [15].

Identifying variables influencing medication non-adherence in patients with multimorbidity by means of appropriate estimates would provide a step forward in developing patient-centered strategies to optimize their care.

The main aim of this study was to examine factors associated with the likelihood of medication non-adherence among non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center.

2. Materials and Methods

2.1. Study Site and Participants

This was a cross-sectional study representing a substudy of a quasi-experimental (before–after) research, the main goal of which was to assess the efficacy of a patient-centered prescription model to improve medication adherence and effective prescribing (defined as the process by which a provider selects the best medication regimen for accomplishing clinical and patient-centered goals after weighing shared decision making) [16] in 93 patients with multimorbidity. The study setting was a convalescent and rehabilitation ward in San Jaume de Manlleu Hospital, a 66-bed intermediate care step-down community hospital located close to Vic University Hospital, an acute care teaching hospital. Both are referral care centers for the Osona county, a mixed urban–rural district in Barcelona, Spain, with a population of 160,000 inhabitants, 3.3% aged 85 years or more.

Patients were consecutively considered for inclusion if they met the following eligibility criteria: older people (≥65 years) with ≥2 chronic conditions (from the expanded diagnostic clusters within the Johns Hopkins University Adjusted Clinical Groups (ACG) system) [17] who were receiving polypharmacy (≥5 regularly scheduled long-term

(≥3 months) medications) before hospital admission. Patients were excluded from study participation if any of the following was applicable: limited life expectancy (using NECPAL CCOMS-ICO® tool criteria) [18], nursing home residents or hospital admissions during the 6 months prior to inclusion in the study (to ensure an appropriate assessment of medication adherence). Potential participants were screened for eligibility before hospital discharge. In case of agreeing to participate, they were assigned a code number prior to data entry to maintain anonymity. From April 2019 to February 2020, potential participants were enrolled in the study if informed consent was provided by them or by their relatives in case of them being unable to provide consent, as approved by the ethics committee. Recruitment finished just before COVID-19 outbreak hit the Osona county.

Recommendations from STROBE guideline [19] and ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE) [20] were followed.

2.2. Data Collection

2.2.1. Demographic and Clinical Data

The following demographic and clinical data were collected: age, sex, chronic conditions (from the expanded diagnostic clusters within the Johns Hopkins University ACG system) [17], frailty index (Frail-VIG) [21], Barthel index for activities of daily living [22] and cognitive impairment (MMSE) [23]. Demographic and clinical data were collected from patient's electronic medical records and by interviewing the patient and/or main caregiver. Frailty index, Barthel index and cognitive status corresponded to the patient's status before hospitalization

2.2.2. Medication-Related Data

The following medication-related data were collected:

- *Long-term medications:* Estimated as the sum of every regularly scheduled medication intended to be administered for a period ≥ 3 months.
- *Hyperpolypharmacy:* Also known as excessive polypharmacy, defined as the use of 10 or more regularly scheduled long-term medications [24].
- *Medication regimen complexity:* Assessed as a continuous variable for all long-term medications (defined as regularly scheduled long-term medications plus when required (prn) medications) on admission using the Spanish-version Medication Regimen Complexity Index (MRCI) [25]. Furthermore, regimen complexity was also categorized as low (equivalent to MRCI < 20), medium–high (MRCI 20–39.5) or excessive (MRCI ≥ 40).
- *Anticholinergic and sedative risk score:* Assessed by using the Drug Burden Index (DBI) [26,27] for every regularly scheduled long-term medication prescribed before admission.
- *Potentially inappropriate prescribing (PIP).* Every patient's treatment plan was analyzed by a geriatrician and a clinical pharmacist through the 4-stage patient-centered prescription (PCP) model, which centers therapeutic decisions on the patient's global assessment. Such an approach represents an advanced medication review framework [28], which has been associated with reducing inappropriate prescribing and medication burden in patients with multimorbidity [29–31]. The PCP model was developed by the Central Catalonia Chronicity Research Group (C3RG) and its implementation in clinical practice is recommended by the Department of Health, Government of Catalonia (Spain) for elderly and frail patients with multimorbidity [32]. PIP was considered on admission in any of the following circumstances: absence of evidence-based indication, dosing unnecessarily high considering the patient's specific therapeutic objectives, unacceptable ADEs, contraindicated drug–drug interaction, unnecessary therapeutic duplication, inappropriate dosing or pharmaceutical dosage form or any prescription characterized as potentially inappropriate by the American Geriatrics Society 2019 Updated Beers criteria® [33]. PIP was assessed as a continuous variable and categorized as moderate (≥2) and high (≥3) PIP burden.

- *Self-reported adherence.* A self-report measure of medication adherence was performed by using the Spanish-version Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS-e) [34]. This scale consists of 12 items that assess patients' ability to take and refill medications. Response options are on a Likert scale with responses of "none", "some", "most" or "all" of the time, which are given values from 1 to 4. Items were written so that a lower score is indicative of better medication adherence. The ARMS-e total score ranges from 12 to 48. Therefore, a patient that does not have any non-adherence issue will score 12, with higher scores indicating worst adherence. Written permission for conducting adherence assessments was obtained from the original developer of the English-version ARMS [35]. ARMS-e total score, based on an ordinal scale, was dichotomized through the median score using a cutoff value of 12 (optimal self-reported adherence = 12 and suboptimal self-reported adherence > 12).
- *Medication management at home:* Patients were grouped on three levels (independent, partially or totally assisted) with regard to their autonomy for medication administration and medication refills before hospital admission.
- *Multiple discretized PDC:* Medication adherence was assessed during a 6-month period before admission using the multiple discretized PDC, which was considered the main dependent variable. PDC for all regularly scheduled long-term medications was estimated as the sum of the days supplied for each medication according to electronic linked pharmacy claims data. At least two prescription refill dates during a period $\geq$ 90 days were required for each medication to calculate this ratio. The PDC rate was converted to a percentage based on the percentage of days covered by dispensed medication. Patients were considered adherent if PDC for each medication was $\geq$80% (excluding last refill) [15].

2.3. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Version 27.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA).

Results for categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies and results for continuous variables as means and standard deviations (SD) if they followed a normal distribution, or as the median and inter-quartile range (IQR) if they did not follow a normal distribution.

Comparisons between adherent and non-adherent patients (by considering their multiple discretized PDC before admission) were performed using Student's t test for parametric continuous variables (normally distributed) or the Mann–Whitney U test for nonparametric continuous variables (not normally distributed). The chi-square test (or Fisher's exact test where appropriate) was applied to compare categorical variables between adherent and non-adherent patients.

Multivariable logistic regression analysis was conducted to assess the impact of each predictor on medication non-adherence before admission. The multivariate model was used for variables that had a p value < 0.10 in the bivariate analyses using stepwise regression.

Statistical significance was set at a two-sided p value of 0.05.

3. Results

Out of the 256 patients who were eligible to participate in the study, a total of 93 non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy were finally included (Figure 1). Table 1 shows demographics in addition to clinical and medication characteristics of the study participants.

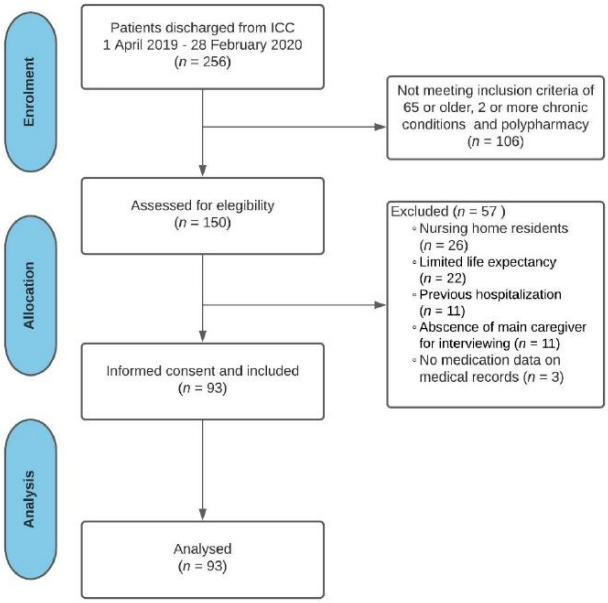


Figure 1. Flow diagram: study participation and selection process. Abbreviations: ICC: intermediate care center.

Table 1. Characteristics of non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center by medication adherence level.

Characteristic	Total N = 93	Non-Adherent [1] N = 74 (79.6%)	Adherent [1] N = 19 (20.4%)	*p* Value [2]
Demographic and Clinical Factors				
Age in years (mean (SD))	83.0 (6.1)	83.0 (6.2)	83.1 (5.6)	0.926
Sex (*n* (%))				
Male	32 (34.4%)	27 (84.4%)	5 (15.6%)	0.405
Female	61 (65.6%)	47 (77.0%)	14 (23.0%)	
Chronic conditions (mean (SD))	7.40 (1.8)	7.57 (1.9)	6.74 (1.7)	0.079
Frailty (Frail-VIG) (mean (SD))	0.28 (0.11)	0.29 (0.11)	0.27 (0.11)	0.633
Activities of daily living (Barthel index) (mean (SD))	80.4 (19.7)	80.3 (20.0)	80.8 (19.2)	0.919
Cognitive impairment				
Absence (MMSE > 24) (n (%))	53 (57.0%)	43 (81.1%)	10 (18.9%)	
Mild (MMSE 21–24) (n (%))	23 (24.7%)	16 (69.6%)	7 (30.4%)	0.832
Moderate (MMSE 10–20) (n (%))	17 (18.3%)	15 (88.2%)	2 (11.8%)	

Table 1. *Cont.*

Characteristic	Total N = 93	Non-Adherent [1] N = 74 (79.6%)	Adherent [1] N = 19 (20.4%)	*p* Value [2]
Medication Factors				
Long-term medications (mean (SD))	8.81 (2.8)	9.26 (2.8)	7.05 (2.2)	0.002
Hyperpolypharmacy (≥10 medications)	58 (62.4%)	42 (72.4%)	16 (27.6%)	
No (n (%))	35 (37.6%)	32 (91.4%)	3 (8.6%)	0.028
Yes (n (%))				
Medication regimen complexity score (MRCI) (mean (SD))	24.8 (10.7)	26.1 (10.7)	19.7 (9.7)	0.020
Medication regimen complexity (categorized)				0.022
Low (MRCI < 20) (n (%))	36 (38.7%)	23 (63.9%)	13 (36.1%)	
Moderate-high (MRCI 20–39.5) (n (%))	46 (49.5%)	42 (91.3%)	4 (8.7%)	
Excessive (MRCI ≥ 40) (n (%))	11 (11.8%)	9 (81.8%)	2 (18.2%)	
Anticholinergic and sedative risk score (DBI) (mean (SD))	0.99 (0.81)	1.03 (0.83)	0.82 (0.72)	0.311
Number of potentially inappropriate prescriptions (mean (SD))	2.55 (1.5)	2.69 (1.4)	2.00 (1.7)	0.074
Moderate (≥2) PIP burden				
No (n (%))	25 (26.9%)	17 (68.0%)	8 (32.0%)	0.093
Yes (n (%))	68 (73.1%)	57 (83.8%)	11 (16.2%)	
High (≥3) PIP burden				
No (n (%))	56 (60.2%)	40 (71.4%)	16 (28.6%)	0.017
Yes (n (%))	37 (39.8%)	34 (91.9%)	3 (8.1%)	
Self-reported adherence (ARMS-e total score) (mean (SD))	16.8 (4.1)	17.6 (4.1)	13.9 (2.9)	0.001
Self-reported adherence (categorized)				<0.001
Optimal (ARMS-e = 12) (n (%))	23 (24.7%)	11 (47.8%)	12 (52.2%)	
Suboptimal (ARMS-e > 12) (n (%))	70 (75.3%)	63 (90.0%)	7 (10.0%)	
Patient autonomy for medication administration at home				
Independent (n (%))	46 (49.5%)	36 (78.3%)	10 (21.7%)	0.564
Partially assisted (n (%))	32 (34.4%)	25 (78.1%)	7 (21.9%)	
Totally assisted (n (%))	15 (16.1%)	13 (86.7%)	2 (13.3%)	
Patient autonomy for medication refill at home				
Independent (n (%))	35 (37.6%)	26 (74.3%)	9 (25.7%)	0.093
Partially assisted (n (%))	13 (14.0%)	8 (61.5%)	5 (38.5%)	
Totally assisted (n (%))	45 (48.4%)	40 (88.9%)	5 (11.1%)	

[1] Participants were divided by adherence level (considering dispensing date before admission) as non-adherents (multiple discretized proportion of days covered (PDC) < 80%; N = 74. 79.6%) or adherents (multiple discretized PDC ≥ 80%; N = 19. 20.4%). [2] Comparisons between adherent and nonadherent patients (by considering their multiple discretized PDC before admission) were performed using Student's *t* test for parametric continuous variables or Mann–Whitney U test for nonparametric continuous variables. The chi-square test (or Fisher's exact test where appropriate) was applied to compare both groups of categorical variables. Statistical significance was set at a two-sided *p* value of 0.05. Abbreviations: SD: standard deviation, MMSE: mini mental state examination, MRCI: Medication Regimen Complexity Index, DBI: Drug Burden Index, PIP: potentially inappropriate prescribing, ARMS-e: Spanish-version Adherence to Refills and Medications Scale.

The average age was 83.0 (SD 6.1) years, and the majority of patients were female (65.6%, *n* = 61). The patients had a mean number of chronic conditions of 7.4 (SD 1.8). About 80.7% (*n* = 75) had mild or moderate frailty, 53.8% (*n* = 50) had mild-to-moderate dependence for activities of daily living and 43% (*n* = 40) had cognitive impairment.

Patients were receiving an average of 8.8 (SD 2.8) regularly scheduled long-term medications, 62% (n = 57) of them being exposed to moderate-high or excessive medication regimen complexities. Moreover, a high prevalence of PIP was characterized with at least one PIP detected in almost every patient (98.9%, n = 92). Most of the study population (75.3%, n = 70) reported a suboptimal adherence despite a substantial proportion of them being partially or totally assisted for medication refills (62.4%, n = 58) or medication administration (50.5%, n = 47) at home.

The prevalence of non-adherence based on patients' multiple discretized PDC was 79.6% (n = 74). Differences in demographic, clinical and medication characteristics between non-adherent and adherent patients in accordance with their multiple discretized PDC are shown in Table 1. There were no significant differences in demographic and clinical characteristics between both groups.

According to the bivariate analyses (Table 2), being exposed to a higher number of regularly scheduled long-term medications was positively associated with the likelihood of being non-adherent (OR = 1.46, 95% CI 1.13–1.89, p = 0.004). In the same manner, a 1-point increase in medication regimen complexity was associated with 7% higher odds of being non-adherent (OR = 1.07, 95% CI 1.01–1.34, p = 0.025). Compared with those with low medication regimen complexities, the OR for those exposed to moderate-high medication regimen complexities was 5.94 (95% CI 1.73–20.32, p = 0.005). Furthermore, hyperpolypharmacy was also associated with a higher probability of being non-adherent (OR = 4.06, 95% CI 1.09–15.15, p = 0.037).

A positive association between medication appropriateness and medication adherence was revealed through the OR for those exposed to high PIP burden (OR = 4.53, 95% CI 1.22–16.89, p = 0.024).

Further, a 1-unit increase in ARMS-e total score was associated with a 38% increase in patients' odds of being non-adherent (OR = 1.38, 95% CI 1.13–1.67, p = 0.001). Similarly, suboptimal self-reported adherence (equivalent to ARMS > 12 points) was also significantly associated with medication non-adherence (OR = 9.82, 95% CI 3.17–30.42, p < 0.001).

The following variables, although not significantly associated with medication non-adherence at bivariate analyses, were included in the multivariate regression model due to a p value < 0.10: number of chronic conditions, number of PIP, moderate PIP and being partially assisted for medication refills at home.

Based on the multivariable logistic regression model (Table 2), individuals with a suboptimal self-reported adherence were more likely to be non-adherent to medications (OR = 8.99, 95% CI 2.80–28.84, p < 0.001). Having a high PIP burden (OR = 3.90, 95% CI 0.95–15.99, p = 0.059) was barely below the level of significance.

Table 2. Logistic regression examining factors associated with medication non-adherence in older patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center.

Characteristic	Non-Adherence [1] (Bivariate Analysis [2])			Non-Adherence [1] (Multivariate Analysis [2])		
	OR	95% CI	*p* Value	OR	95% CI	*p* Value
Chronic conditions	1.30	0.97–1.74	0.083	-	-	-
Long-term medications	1.46	1.13–1.89	0.004	-	-	-
Hyperpolypharmacy (≥10 medications)						
No	1.00	Ref	Ref	-	-	-
Yes	4.06	1.09–15.15	0.037			
Medication regimen complexity score (MRCI)	1.07	1.01–1.14	0.025	-	-	-
Medication regimen complexity (categorized)						
Low (MRCI < 20)	1.00	Ref	Ref			
Moderate-high (MRCI 20–39.5)	5.94	1.73–20.32	0.005	-	-	-
Excessive (MRCI ≥ 40)	2.54	0.48–13.60	0.275			
Number of potentially inappropriate prescriptions	1.47	0.96–2.24	0.079	-	-	-
Moderate (≥2) PIP burden						
No	1.00	Ref	Ref	-	-	-
Yes	2.44	0.85–7.04	0.099			
High (≥3) PIP burden						
No	1.00	Ref	Ref	1.00	Ref	Ref
Yes	4.53	1.22–16.89	0.024	3.90	0.95–15.99	0.059
Self-reported adherence (ARMS-e total score)	1.38	1.13–1.67	0.001	-	-	-
Self-reported adherence (categorized)						
Optimal (ARMS-e = 12)	1.00	Ref	Ref	1.00	Ref	Ref
Suboptimal (ARMS-e > 12)	9.82	3.17–30.42	<0.001	8.99	2.80–28.84	<0.001
Patient autonomy for medication refill at home						
Independent	1.00	Ref	Ref			
Partially assisted	2.77	0.83–9.19	0.096	-	-	-
Totally assisted	0.55	0.14–2.14	0.391			

[1] Participants were divided by adherence level (considering dispensing date before admission) as non-adherents (multiple discretized proportion of days covered (PDC) < 80%; N = 74. 79.6%) or adherents (multiple discretized PDC ≥ 80%; N = 19. 20.4%). [2] Multivariable logistic regression analysis was conducted to assess the impact of each predictor on medication non-adherence before admission. The multivariate model was used for variables that had a p value < 0.10 in the bivariate analyses using stepwise regression. Statistical significance was set at a two-sided p value of 0.05. Abbreviations: OR: odds ratio, CI: confidence interval, MRCI: Medication Regimen Complexity Index, PIP: potentially inappropriate prescribing, ARMS-e: Spanish-version Adherence to Refills and Medications Scale.

4. Discussion

By using pharmacy claims data to estimate multiple discretized PDC, this study examined factors associated with medication non-adherence in non-institutionalized older patients with multimorbidity and polypharmacy, most of them with clinical frailty, dependence for activities of daily living and regularly exposure to a high medication burden. The results demonstrated that suboptimal self-reported adherence characterized by using the Spanish-version ARMS is strongly associated with medication nonadherence based on pharmacy claims data. In addition, being exposed to a high PIP burden appears to also influence medication non-adherence. These two factors combined seem to capture most of the non-adherence determinants identified in bivariate analyses, including medication

burden, medication appropriateness and patients' experiences related to medication taking and refills.

Our results highlight the relevance of effective prescribing regarding the care of older patients with multimorbidity. Medication appropriateness and effective prescribing are both close but not interchangeable terms as the latter includes discussion of solutions to patients' perceived barriers to obtaining and taking medications that are part of an agreed-upon treatment plan [36]. Medication adherence and medication appropriateness are therefore necessarily linked through effective prescribing. Considering our results, the use of subjective and objective measures within strategies aimed to enhance effective prescribing would lead us a systemic approach to identify patients at risk for medication non-adherence.

Our results are consistent with previous findings focused on the assessment of factors related to medication non-adherence among chronic patients. Medication burden assessed through the number of long-term medications, prevalence of hyperpolypharmacy or medication regimen complexity is a well-established determinant that negatively affects medication adherence [37–39]. Our findings would reinforce prior evidence through a sample of frail patients with multimorbidity.

Nevertheless, the negative association between cumulative PIP and medication adherence reported in our study has not been characterized before in patients with multimorbidity. This is of particular importance due to the high prevalence of PIP in older patients admitted to intermediate care facilities [40]. PIP has been related to higher incidence of ADEs [41,42], which could negatively affect medication adherence, thereby explaining the link between PIP and medication adherence. Moreover, medication burden has been identified as a risk factor for PIP and ADEs [43,44], thus reinforcing the usefulness of PIP as a predictor of medication non-adherence.

Furthermore, evidence regarding an association between ARMS scores and pharmacy claims data has been lacking to date in very elderly patients with frailty. The ARMS-e has been cross-culturally adapted to Spanish, but a formal validation is still not available [34]. In the meantime, self-report adherence measures using the ARMS-e seem to reflect medication adherence estimated through a quasi-objective measure such as the multiple discretized PDC. Previous association suggests the usefulness of the ARMS-e for a qualitative screening of non-adherent elderly patients with multimorbidity.

Since ARMS allows the assessment of patients' experiences related to medication taking and refills, our results would be consistent with those of Kvarnström et al., pointing out communication and information on medicines among the critical factors for medication adherence [45]. This is aligned with growing consensus about including patients' experiences and preferences within advanced medication review frameworks to overcome medication adherence barriers and align medication therapies with patients' goals of care [46].

To the best of our knowledge, this is the first study assessing factors associated with medication non-adherence by using the multiple discretized PDC, which has shown to double specificity as compared to other quasi-objective adherence measures such as the mean PDC or MPR [15]. This fact might justify the low adherence rates described in our study in comparison with previous research [47]. According to simulation modeling conducted by Pedkenar et al. [15] there might be a more accurate estimate, but its implementation would be limited because of its advanced technical requirements.

Further, amongst the strengths of our study we also highlight the greater knowledge it provides on the characteristics of patients with multimorbidity admitted to a scarcely explored setting. Moreover, it empirically suggests for the first time the existence of an association between medication non-adherence and medication appropriateness.

The authors acknowledge the small sample size as the study main limitation. This is because sample size was estimated to test the primary hypothesis in a quasi-experimental (before–after) research. Nevertheless, this might have negatively affected statistical power, including the value barely below the level of significance for high PIP burden found in the multivariate analyses. Thereby, previous results warrant further investigation.

In addition, the use of the PIP burden as an estimate of medication appropriateness is not sufficiently standardized according to published literature. However, the association of cumulative PIP with poorer health outcomes in older people combined with the high prevalence of PIP in older patients with multimorbidity exposed to polypharmacy would support their use [42,48,49].

Additionally, medication adherence might be overestimated by using dispensing data from a six-month period due to situations such as drug oversupply or stockpiling [50]. Their influence on medication adherence estimates would be attenuated by the existence in the study setting of limitations for medication dispensing for periods longer than a month. Further, PDC accounts for overlapping days supplied to allow a more conservative estimate of adherence than MPR [14].

Finally, we cannot extend our results to every patient with multimorbidity because our findings are probably influenced by the high burden of PIP observed in study participants.

Despite its limitations, the present study provides new evidence regarding the need to implement patient-centered strategies aimed at improving effective prescribing in patients with multimorbidity to enhance both medication appropriateness and adherence. Such approaches should consider both objective and subjective medication adherence predictors as PIP burden and self-reported medication adherence, respectively. How these approaches would be feasibly implemented in clinical practice represents a future challenge. To date, strategies centered on enhancing effective prescribing have mainly been driven by pharmacists and focused on the relevance of educational aspects to optimize medication management and adherence [36]. Our results suggest effective prescribing should be more widely addressed by also considering interdisciplinary collaboration and medication appropriateness issues.

Further, ARMS has been proposed as a useful tool for identifying patients at risk of being non-adherents due to a suboptimal implementation of the dosing regimen and/or early discontinuation [13]. Future research might also explore how PIP burden influences medication adherence phases as per the ABC taxonomy [6].

5. Conclusions

The relationship between medication appropriateness and patient experience related to medication taking and refills measured through a self-report adherence method seems to play a key role in medication non-adherence in patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center. These findings provide a step forward in developing patient-centered strategies focus on improving effective prescribing in older patients with multimorbidity. These strategies should consider interdisciplinary collaboration and medication appropriateness issues.

Author Contributions: Conceptualization, J.G.-B., D.S.-S., E.P.-J., N.M.-B., C.C.-J. and J.E.-P.; Formal analysis, J.G.-B., D.S.-S., E.P.-J. and N.M.-B.; Methodology, J.G.-B. and E.P.-J.; Writing—original draft, J.G.-B.; Writing—review and editing, D.S.-S., E.P.-J., N.M.-B., C.C.-J. and J.E.-P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study (ID: PR223) was approved by the Ethics and Clinical Research Committee of the Osona Foundation for Research and Health Education—Vic Consortium Hospital, Barcelona, Spain. The authors certify that the study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: The authors sincerely thank study participants and their family members for their participation and interest in the study. The assistance of medical and nurse facility staff is gratefully acknowledged, including Antoni Casals, Joan Carles Rovira, Anna Torné and Anna Ribera.

Conflicts of Interest: All authors declare that they have no conflict of interest relevant to the content of this article.

References

1. Vetrano, D.L.; Palmer, K.; Marengoni, A.; Marzetti, E.; Lattanzio, F.; Roller-Wirnsberger, R.; Lopez Samaniego, L.; Rodríguez-Mañas, L.; Bernabei, R.; Onder, G. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Gerontol. Ser. A* **2019**, *74*, 659–666. [CrossRef] [PubMed]
2. Nguyen, Q.D.; Wu, C.; Odden, M.C.; Kim, D.H. Multimorbidity patterns, frailty, and survival in community-dwelling older adults. *J. Gerontol.-Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2019**, *74*, 1265–1270. [CrossRef]
3. Hughes, L.D.; McMurdo, M.E.T.; Guthrie, B. Guidelines for people not for diseases: The challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* **2013**, *42*, 62–69. [CrossRef]
4. Fried, L.P.; Ferrucci, L.; Darer, J.; Williamson, J.D.; Anderson, G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J. Gerontol.-Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2004**, *59*, 255–263. [CrossRef]
5. Marengoni, A.; Onder, G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity: A cascade of failure. *BMJ* **2015**, *350*, 10–11. [CrossRef] [PubMed]
6. Vrijens, B.; De Geest, S.; Hughes, D.A.; Przemyslaw, K.; Demonceau, J.; Ruppar, T.; Dobbels, F.; Fargher, E.; Morrison, V.; Lewek, P.; et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *73*, 691–705. [CrossRef]
7. World Health Organization. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003; Available online: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1 (accessed on 14 August 2021).
8. González-Bueno, J.; Calvo-Cidoncha, E.; Sevilla-Sánchez, D.; Molist-Brunet, N.; Espaulella-Panicot, J.; Codina-Jané, C. Patient-centered prescription model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. *Farm. Hosp.* **2018**, *42*, 128–134.
9. Pagès-Puigdemont, N.; Tuneu, L.; Masip, M.; Valls, P.; Puig, T.; Mangues, M.A. Determinants of medication adherence among chronic patients from an urban area: A cross-sectional study. *Eur. J. Public Health* **2019**, *29*, 419–424. [CrossRef] [PubMed]
10. Pednekar, P.P.; Ágh, T.; Malmenäs, M.; Raval, A.D.; Bennett, B.M.; Borah, B.J.; Hutchins, D.S.; Manias, E.; Williams, A.F.; Hiligsmann, M.; et al. Methods for Measuring Multiple Medication Adherence: A Systematic Review–Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value Health* **2019**, *22*, 139–156. [CrossRef]
11. Giardini, A.; Martin, M.T.; Cahir, C.; Lehane, E.; Menditto, E.; Strano, M.; Pecorelli, S.; Monaco, A.; Marengoni, A. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. *Aging Clin. Exp. Res.* **2016**, *28*, 371–381. [CrossRef]
12. Stirratt, M.J.; Dunbar-Jacob, J.; Crane, H.M.; Simoni, J.M.; Czajkowski, S.; Hilliard, M.E.; Aikens, J.E.; Hunter, C.M.; Velligan, D.I.; Huntley, K.; et al. Self-report measures of medication adherence behavior: Recommendations on optimal use. *Transl. Behav. Med.* **2015**, *5*, 470–482. [CrossRef] [PubMed]
13. Nguyen, T.M.U.; Caze, A.L.; Cottrell, N. What are validated self-report adherence scales really measuring? A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *77*, 427–445. [CrossRef]
14. Torres-Robles, A.; Wiecek, E.; Cutler, R.; Drake, B.; Benrimoj, S.I.; Fernandez-Llimos, F.; Garcia-Cardenas, V. Using Dispensing Data to Evaluate Adherence Implementation Rates in Community Pharmacy. *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 130. [CrossRef]
15. Pednekar, P.; Malmenas, M.M.; Ágh, T.; Bennett, B.; Peterson, A. Measuring multiple medication adherence—Which measure when? *Value Outcomes Spotligh* **2017**, 17–20. Available online: https://www.ispor.org/docs/default-source/publications/newsletter/measuring_multiple_medication_adherence_which_measure_when.pdf?sfvrsn=f9946e55_0 (accessed on 14 August 2021).
16. McMullen, C.K.; Safford, M.M.; Bosworth, H.B.; Phansalkar, S.; Leong, A.; Fagan, M.B.; Trontell, A.; Rumptz, M.; Vandermeer, M.L.; Brinkman, W.B.; et al. Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. *Patient Educ. Couns.* **2015**, *98*, 102–110. [CrossRef]
17. Salisbury, C.; Johnson, L.; Purdy, S.; Valderas, J.M.; Montgomery, A.A. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: A retrospective cohort study. *Br. J. Gen. Pract.* **2011**, *61*, e12–e21. [CrossRef]
18. Gómez-Batiste, X.; Martínez-Muñoz, M.; Blay, C.; Amblàs, J.; Vila, L.; Costa, X.; Espaulella, J.; Villanueva, A.; Oller, R.; Martori, J.C.; et al. Utility of the NECPAL CCOMS-ICO© tool and the Surprise Question as screening tools for early palliative care and to predict mortality in patients with advanced chronic conditions: A cohort study. *Palliat. Med.* **2017**, *31*, 754–763. [CrossRef] [PubMed]
19. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* **2007**, *4*, 1623–1627. [CrossRef]
20. De Geest, S.; Zullig, L.L.; Dunbar-Jacob, J.; Helmy, R.; Hughes, D.A.; Wilson, I.B.; Vrijens, B. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). *Ann. Intern. Med.* **2018**, *169*, 30–35. [CrossRef]

21. Amblàs-Novellas, J.; Martori, J.C.; Espaulella, J.; Oller, R.; Molist-Brunet, N.; Inzitari, M.; Romero-Ortuno, R. Frail-VIG index: A concise frailty evaluation tool for rapid geriatric assessment. *BMC Geriatr.* **2018**, *18*, 1–12. [CrossRef]
22. Palmer, K.; Marengoni, A.; Forjaz, M.J.; Jureviciene, E.; Laatikainen, T.; Mammarella, F.; Muth, C.; Navickas, R.; Prados-Torres, A.; Rijken, M.; et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy* **2018**, *122*, 4–11. [CrossRef] [PubMed]
23. Crum, R.M.; Anthony, J.C.; Bassett, S.S.; Folstein, M.F. Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA* **1993**, *269*, 2386–2391. [CrossRef]
24. Gutiérrez-Valencia, M.; Izquierdo, M.; Cesari, M.; Casas-Herrero, Á.; Inzitari, M.; Martínez-Velilla, N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *84*, 1432–1444. [CrossRef] [PubMed]
25. Saez de la Fuente, J.; Such Diaz, A.; Cañamares-Orbis, I.; Ramila, E.; Izquierdo-Garcia, E.; Esteban, C.; Escobar-Rodríguez, I. Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. *Ann. Pharmacother.* **2016**, *50*, 918–925. [CrossRef]
26. Hilmer, S.N.; Mager, D.E.; Simonsick, E.M.; Cao, Y.; Ling, S.M.; Windham, B.G.; Harris, T.B.; Hanlon, J.T.; Rubin, S.M.; Shorr, R.I.; et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch. Intern. Med.* **2007**, *167*, 781–787. [CrossRef]
27. Byrne, C.J.; Walsh, C.; Cahir, C.; Ryan, C.; Williams, D.J.; Bennett, K. Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: A national database study. *BMJ Open* **2018**, *8*, e022500. [CrossRef]
28. Griese-Mammen, N.; Hersberger, K.E.; Messerli, M.; Leikola, S.; Horvat, N.; van Mil, J.W.F.; Kos, M. PCNE definition of medication review: Reaching agreement. *Int. J. Clin. Pharm.* **2018**, *40*, 1199–1208. [CrossRef]
29. Molist Brunet, N.; Sevilla-Sánchez, D.; Amblàs Novellas, J.; Codina Jané, C.; Gómez-Batiste, X.; McIntosh, J.; Espaulella Panicot, J. Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: A patient-centered approach. *Eur. Geriatr. Med.* **2014**, *5*, 66–71. [CrossRef]
30. Molist-Brunet, N.; Sevilla-Sánchez, D.; Puigoriol-Juvanteny, E.; González-Bueno, J.; Solà- Bonada, N.; Cruz-Grullón, M.; Espaulella-Panicot, J. Optimizing drug therapy in frail patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin. Exp. Res.* **2020**, *32*, 1551–1559. [CrossRef] [PubMed]
31. Molist-Brunet, N.; Sevilla-Sánchez, D.; González-Bueno, J.; Garcia-Sánchez, V.; Segura-Martín, L.A.; Codina-Jané, C.; Espaulella-Panicot, J. Therapeutic optimization through goal-oriented prescription in nursing homes. *Int. J. Clin. Pharm.* **2021**, *43*, 990–997. [CrossRef]
32. Departament de Salut. *Generalitat de Catalunya. Bases Conceptuals i Model d'atenció per a les Persones fràgils, amb Cronicitat Complexa o Avançada*; Departament de Salut: Barcelona, Spain, 2020. Available online: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf (accessed on 14 August 2021).
33. Fick, D.M.; Semla, T.P.; Steinman, M.; Beizer, J.; Brandt, N.; Dombrowski, R.; DuBeau, C.E.; Pezzullo, L.; Epplin, J.J.; Flanagan, N.; et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria®for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2019**, *67*, 674–694.
34. González-Bueno, J.; Calvo-Cidoncha, E.; Sevilla-Sánchez, D.; Espaulella-Panicot, J.; Codina-Jané, C.; Santos-Ramos, B. Spanish translation and cross-cultural adaptation of the ARMS-scale for measuring medication adherence in polypathological patients. *Aten. Primaria* **2017**, *49*, 459–464. [CrossRef] [PubMed]
35. Kripalani, S.; Risser, J.; Gatti, M.E.; Jacobson, T.A. Development and Evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among Low-Literacy Patients with Chronic Disease. *Value Health* **2009**, *12*, 118–123. [CrossRef]
36. Kuntz, J.L.; Safford, M.M.; Singh, J.A.; Phansalkar, S.; Slight, S.P.; Her, Q.L.; Lapointe, N.A.; Mathews, R.; O'Brien, E.; Brinkman, W.B.; et al. Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: A qualitative review of research findings. *Patient Educ. Couns.* **2014**, *97*, 310–326. [CrossRef] [PubMed]
37. Wimmer, B.C.; Cross, A.J.; Jokanovic, N.; Wiese, M.D.; George, J.; Johnell, K.; Diug, B.; Bell, J.S. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2017**, *65*, 747–753. [CrossRef]
38. Pasina, L.; Brucato, A.L.; Falcone, C.; Cucchi, E.; Bresciani, A.; Sottocorno, M.; Taddei, G.C.; Casati, M.; Franchi, C.; Djade, C.D.; et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging* **2014**, *31*, 283–289. [CrossRef] [PubMed]
39. Pérez-Jover, V.; Mira, J.; Carratala-Munuera, C.; Gil-Guillen, V.; Basora, J.; López-Pineda, A.; Orozco-Beltrán, D. Inappropriate Use of Medication by Elderly, Polymedicated, or Multipathological Patients with Chronic Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 310. [CrossRef]
40. Bonini, G.; Pasina, L.; Cortesi, L.; Cesari, M.; Bergamaschini, L. Inappropriate prescribing in intermediate care facilities. *Aging Clin. Exp. Res.* **2021**, *33*, 1085–1088. [CrossRef] [PubMed]
41. Moriarty, F.; Cahir, C.; Bennett, K.; Hughes, C.M.; Kenny, R.A.; Fahey, T. Potentially inappropriate prescribing and its association with health outcomes in middle-Aged people: A prospective cohort study in Ireland. *BMJ Open* **2017**, *7*, e016562. [CrossRef]
42. Wallace, E.; McDowell, R.; Bennett, K.; Fahey, T.; Smith, S.M. Impact of Potentially Inappropriate Prescribing on Adverse Drug Events, Health Related Quality of Life and Emergency Hospital Attendance in Older People Attending General Practice: A Prospective Cohort Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2017**, *72*, 271–277. [CrossRef]

43. Tommelein, E.; Mehuys, E.; Petrovic, M.; Somers, A.; Colin, P.; Boussery, K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: A systematic literature review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *71*, 1415–1427. [CrossRef] [PubMed]
44. Sevilla-Sanchez, D.; Molist-Brunet, N.; Amblàs-Novellas, J.; Roura-Poch, P.; Espaulella-Panicot, J.; Codina-Jané, C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *73*, 79–89. [CrossRef]
45. Kvarnström, K.; Westerholm, A.; Airaksinen, M.; Liira, H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1100. [CrossRef] [PubMed]
46. Bosworth, H.B.; Fortmann, S.P.; Kuntz, J.; Zullig, L.L.; Mendys, P.; Safford, M.; Phansalkar, S.; Wang, T.; Rumptz, M.H. Recommendations for Providers on Person-Centered Approaches to Assess and Improve Medication Adherence. *J. Gen. Intern. Med.* **2017**, *32*, 93–100. [CrossRef]
47. Kim, S.; Bennett, K.; Wallace, E.; Fahey, T.; Cahir, C. Measuring medication adherence in older community-dwelling patients with multimorbidity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *74*, 357–364. [CrossRef] [PubMed]
48. Weir, D.L.; Lee, T.C.; McDonald, E.G.; Motulsky, A.; Abrahamowicz, M.; Morgan, S.; Buckeridge, D.; Tamblyn, R. Both New and Chronic Potentially Inappropriate Medications Continued at Hospital Discharge Are Associated with Increased Risk of Adverse Events. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2020**, *68*, 1184–1192. [CrossRef]
49. Moriarty, F.; Bennett, K.; Kenny, R.A.; Fahey, T.; Cahir, C. Comparing Potentially Inappropriate Prescribing Tools and Their Association with Patient Outcomes. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2020**, *68*, 526–534. [CrossRef]
50. Hess, L.M.; Raebel, M.A.; Conner, D.A.; Malone, D.C. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: A proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann. Pharmacother.* **2006**, *40*, 1280–1288. [CrossRef]

ANEXOS

9. ANEXOS

Anexo 1. Índice frágil-VIG, propuesto por Amblas-Novellas *et al*. (2016) [77].

Dominio		Variable	Descripción		Puntos
Funcional	AIVDs	Manejo de dinero	¿Necesita ayuda para gestionar los asuntos económicos (banco, tiendas, restaurantes) ?	Sí	1
				No	0
		Utilización de teléfono	¿Necesita ayuda para utilizar el teléfono ?	Sí	1
				No	0
		Control de medicación	¿Necesita ayuda para la preparación/administración de la medicación ?	Sí	1
				No	0
	ABVDs	Índice de Barthel (IB)	¿No dependencia (IB ≥ 95) ?		0
			¿Dependencia leve-moderada (IB 90-65) ?		1
			¿Dependencia moderada-grave (IB 60-25) ?		2
			¿Dependencia absoluta (IB ≤20)?		3
Nutricional		Malnutrición	¿Ha perdido≥ 5% de peso en los últimos 6 meses ?	Sí	1
				No	0
Cognitivo		Grado de deterioro cognitivo	¿Ausencia de deterioro cognitivo?		0
			¿Det.cognitivo leve-moderado (equivalente a GDS ≤5)?		1
			¿Det.cognitivo grave-muy grave (equivalente a GDS ≥ 6)?		2
Emocional		Síndrome depresivo	¿ Necesita de medicación antidepresiva ?	Sí	1
				No	0
		Insomnio/ansiedad	¿ Necesita tratamiento habitual con benzodiacepinas u otros psicofármacos de perfil sedante para el insomnio/ansiedad?	Sí	1
				No	0
Social		Vulnerabilidad social	¿ Existe percepción por parte de los profesionales de situación de vulnerabilidad social ?	Sí	1
				No	0
Síndromes Geriátricos		Delirium	En los últimos 6 meses, ¿Ha presentado delirium y/o trastorno de comportamiento, que ha requerido de neurolépticos ?	Sí	1
				No	0
		Caídas	En los últimos 6 meses, ¿ha presentado ≥2 caídas o alguna caída que haya requerido hospitalización ?	Sí	1
				No	0
		Úlceras	¿Presenta alguna úlcera (por decúbito o vascular, de cualquier grado)?	Sí	1
				No	0
		Polifarmacia	¿habitualmente, toma ≥ 5 fármacos ?	Sí	1
				No	0
		Disfagia	¿ se atraganta frecuentemente cuando come o bebe? En los últimos 6 meses, ¿ha presentado alguna infección respiratoria por bronco-aspiración?	Sí	1
				No	0
Síntomas graves		Dolor	¿requiere de ≥ 2 analgésicos convencionales y/o opiáceos mayores para el control del dolor?	Sí	1
				No	0
		Disnea	¿ la disnea basal le impide salir de casa y/o que requiere de opiáceos habitualmente ?	Sí	1
				No	0
Enfermedades (+)		Cáncer	¿Tiene algún tipo de enfermedad oncológica activa ?	Sí	1
				No	0
		Respiratorias	¿Tiene algún tipo de enfermedad respiratoria crónica (EPOC, neumopatía restrictiva,...)?	Sí	1
				No	0
		Cardíacas	¿Tiene algún tipo de enfermedad cardíaca crónica (Insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmia)?	Sí	1
				No	0
		Neurológicas	¿Tiene algún tipo de enfermedad neurodegenerativa (Parkinson, ELA,...) o antecedente de accidente vascular cerebral (isquémico o hemorrágico)?	Sí	1
				No	0
		Digestivas	¿Tiene algún tipo de enfermedad digestiva crónica (hepatopatía crónica, cirrosis, pancreatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal,...)?	Sí	1
				No	0
		Renales	¿Tiene insuficiencia renal crónica (FG <60)?	Sí	1
				No	0
Índice Frágil-VIG = $\frac{X}{25}$					

Anexo 2. Adaptación al español del índice de complejidad farmacoterapéutica *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) [90].

Sección A: Formas farmacéuticas. Marque UNA UNICA VEZ el peso correspondiente a cada forma de dosificación presente en el tratamiento.

Formas farmacéuticas		Pesos
ORAL	Capsula/ Comprimido/Gragea	1
	Gargarismo/Enjuague	2
	Chicle/ Comprimido para chupar/Bucodispersable/Masticable	2
	Líquido	2
	Polvo/granulado/Comprimido efervescente	2
	Comprimido sublingual/ Espray sublingual	2
TOPICA	Crema/ Gel/ Pomada/ungüento	2
	Apósito	3
	Tintura/ Solución tópica	2
	Pasta	3
	Parche	2
	Espray tópico	1
OFTÁLMICA, ÓTICA Y NASAL	Gotas óticas/Crema ótica/Pomada ótica	3
	Gotas oftálmicas o colirio	3
	Gel oftálmica/pomada oftálmica	3
	Gotas nasales/Crema nasal /Pomada nasal	3
	Espray nasal	2
INHALADA	Accuhaler®	3
	Aerolizer® (Capsula inhalación)	3
	Inhalador en cartucho presurizado	4
	Nebulizado	5
	Oxigeno	3
	Turbuhaler®	3
	Otros Dispositivos inhalados de polvo seco	3
OTRAS	Soluciones de diálisis	5
	Enema	2
	Dispositivos inyectables precargados	3
	Ampolla inyectable/ vial inyectable	4
	Dispositivo intrauterino/óvulos vaginales/ comprimido vaginal	3
	Bomba de analgesia controlada por paciente	2
	Supositorio	2
	Crema vaginal	2
	Total sección A:	

Anexo 2 (cont.). Adaptación al español del índice de complejidad farmacoterapéutica *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) [90]

Sección B: Por cada medicamento prescrito marque la casilla [✓] correspondiente al régimen posológico. Después, sume el número de casillas marcadas [✓] en cada categoría y multiplique por el peso asignado. En aquellos casos en los que no haya una opción exacta, elija la más aproximada

Frecuencia de administración	Medicamentos									Total	Peso	Peso x nº medicamentos
Una vez al día											1	
Una vez al día si precisa											0.5	
Dos veces al día											2	
Dos veces al día si precisa											1	
Tres veces al día											3	
Tres veces al día si precisa											1.5	
Cuatro veces al día											4	
Cuatro veces al día si precisa											2	
Cada 12 horas											2.5	
Cada 12 horas si precisa											1.5	
Cada 8 horas											3.5	
Cada 8 horas si precisa											2	
Cada 6 horas											4.5	
Cada 6 horas si precisa											2.5	
Cada 4 horas											6.5	
Cada 4 horas si precisa											3.5	
Cada 2 horas											12.5	
Cada 2 horas si precisa											6.5	
A demanda o si precisa (prn)											0.5	
En días alternos o con frecuencia menor (p. ej. Una vez a la semana)											2	
Oxigeno si precisa											1	
Oxigeno < 15 hrs											2	
Oxigeno > 15 hrs											3	
										Total sección B:		

Anexo 2 (cont.). Adaptación al español del índice de complejidad farmacoterapéutica *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) [90].

Sección C: Marque la casilla [✓] correspondiente en caso de que aparezcan instrucciones adicionales en el tratamiento. Después, sume el número de casillas marcadas [✓] en cada categoría y multiplíquelo por el peso asignado

Instrucciones adicionales	Medicamentos									Total	Peso	Peso x nº de medicamentos
Partir los comprimidos											1	
Disolver el comprimido (excluyendo comprimidos efervescentes)											1	
Varias dosis en la misma administración (p. ej. 2 comprimidos, 2 inhalaciones, 20 gotas, etc.)											1	
Dosis variable (p. ej. 1 o 2 capsulas, 1 o 2 inhalaciones)											1	
Administrar a una hora/momento especifico (p. ej. Por la mañana, en la cena, en la comida, a las 8 a.m., etc.)											1	
Instrucciones especificas referidas a la toma de alimentos (p. ej. Con la comida, antes/después de las comidas, en ayunas, etc)											1	
Tomar con una bebida específica											1	
Administrar conforme indicación médica											2	
Pautas de escalado o desescalado de dosis.											2	
Dosis alternas diferentes (p. ej. Uno por la mañana y dos por la noche, uno/dos a días alternos, etc)											2	
Escala móvil de insulina											2	
											Total sección C:	

Índice de Complejidad del Tratamiento Farmacológico= Total A+B+C=

Anexo 3. Resolución de aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES)

FORES

Informe del CEIC d'aprovació de l'estudi

Dr. Eduardo Kanterewicz, President del Comitè Ètic d' Investigació Clínica de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES)

Faig constar

Que d'acord amb els antecedents documentals que existeixen en els arxius del CEIC,

GONZALEZ BUENO JAVIER

consta en qualitat d'investigador/a principal del projecte:

Modelo de prescripción centrado en la persona para adecuar la prescripción y mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

Codi CEIC 2019092 Codi Propi PR223

Va ser aprovat per aquest CEIC el 30/04/2019.

Promotor **CONSORCI HOSPITALARI DE VIC**

Col·laboradors de l'estudi:

AMBLAS NOVELLAS,JORDI	CASALS PASCUAL,ANTONI
CODINA JANÉ,CARLES	ESPAULELLA PANICOT,JOAN
MOLIST BRUNET,NURIA	ROVIRA PASCUAL,JOAN CARLES
SEVILLA SÁNCHEZ,DANIEL	ROCA CASAS,JORDI
MUNELL CASADESUS,LEO	CALVO CIDONCHA,ELENA

Eduardo Kanterewicz

FORES
COMITÈ ÈTICA
D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
C. Francesc Pla «El Vigatà», 1
08500 VIC

Vic, 14 de maig de 2019